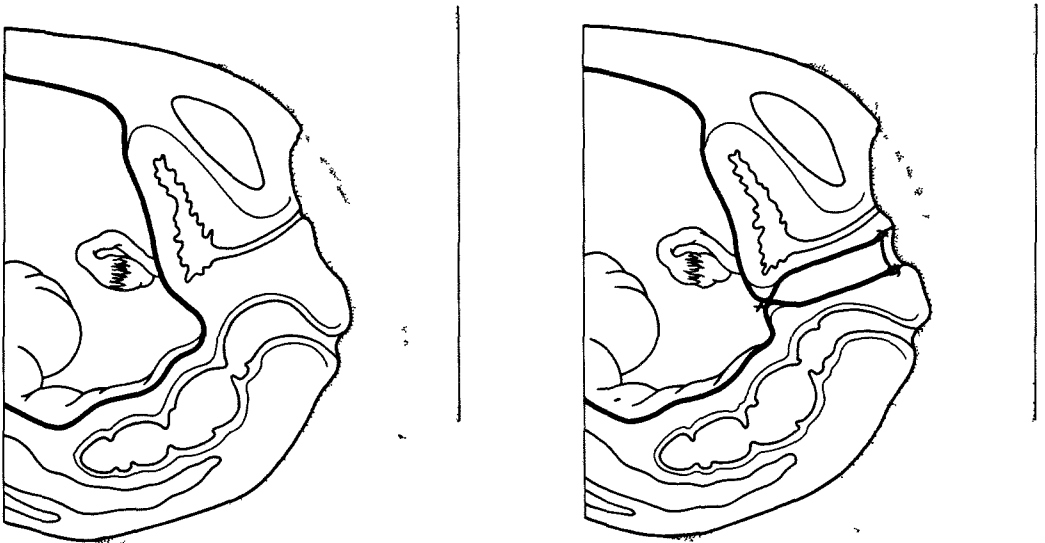


# neovagina-plastiek met peritoneum-transpositie

---

literatuurstudie over de kliniek en de behandeling  
van aplasia vaginae

klinische studie van patienten  
geopereerd volgens de methode 'davydov'



---

wim n.p. willemsen



# neovagina-plastiek met peritoneum-transpositie

literatuurstudie over de kliniek en de behandeling  
van aplasia vaginae. klinische studie van patiënten  
geopereerd volgens de methode 'davydov'.

(with a summary in english)

## PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR  
IN DE GENEFSKUNDE  
AAN DE KATHOLIEKE UNIVERSITEIT TE NIJMEGEN,  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS  
PROF. DR. P. G. A. B. WIJDEVELD  
VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANS  
IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN  
OP 27 MEI 1982  
DES NAMIDDAGS TE 4.00 UUR

door

WILHELMUS NICOLAAS PETRUS WILLEMSSEN

geboren te Rotterdam



krips repro meppel

PROMOTOR: PROF.DR J.L. MASTBOOM





## VOORWOORD

Dit proefschrift kwam tot stand in de kliniek voor Gynaecologie en Obstetrie (Hoofden prof. dr. J.L. Mastboom en prof. dr. T.K. A.B. Eskes).

Van allen die hebben bijgedragen aan dit proefschrift wil ik vermelden:

- mijn ouders, zonder wie dit proefschrift door iemand anders gemaakt zou zijn,
- de patiënten, die vrijwel zonder uitzondering hun medewerking gaven aan deze studie,
- Marlu Ackermans-de Leeuw van de Medische Tekenkamer (Hoofd W.P.J. Maas), die om een beter inzicht te verkrijgen in de anatomische verhoudingen, zelfs tweemaal assisteerde bij een Davydov-operatie,
- het Laboratorium van de afdeling Gynaecologie en Obstetrie (Hoofd drs. P.C.W. Houx),
- de Afdeling Pathologische Anatomie (Hoofden prof. dr. P.H.M. Schillings en prof.dr. G.P. Vooys),
- drs. W.H. Doesburg van de Mathematisch Statistische Afdeling (Hoofd drs. Ph. van Elteren), die de statistische bewerkingen verrichtte, waarvan de resultaten vermeld staan in Hoofdstuk IX,
- Dick Raes, psychiater, die mij ondanks zijn drukke werkzaamheden enthousiast ter zijde stond bij de bewerking van Hoofdstuk X,
- de Medische Bibliotheek (Hoofd E. de Graaff) die gezorgd heeft voor de vele literatuurreferenties,
- de Afdeling Medische Fotografie (Hoofd A.Th.A. Reijnen), in samenwerking waarmee de fotografische illustraties werden vervaardigd,

- Lory Rust, die de Summary op Engels corrigeerde,
- Mia de Groot, Angela Willemsen-Girolami en de Heer P.H.A. Willemsen, die steeds bereid waren typewerk te verrichten,
- Eva Willemsen, die erop stond de plaatjes in te kleuren.

Een proefschrift komt alleen tot stand door samenwerking. Allen die met mij hebben samengewerkt bij de behandeling en onderzoek van de patiënten met aplasia vaginae ben ik veel dank verschuldigd.

## INHOUD

|                                      |                                                                                                                        |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VOORWOORD.....                       | 6                                                                                                                      |
| INHOUD.....                          | 8                                                                                                                      |
| LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN..... | 12                                                                                                                     |
| INLEIDING.....                       | 13                                                                                                                     |
|                                      |                                                                                                                        |
| HOOFDSTUK I.                         | EMBRYOLOGIE VAN DE MENSELIJKE VAGINA.....17                                                                            |
| I.1.                                 | Inleiding.....17                                                                                                       |
| I.2.                                 | Theorieën.....19                                                                                                       |
| I.2.1.                               | Buizen van Müller.....19                                                                                               |
| I.2.2.                               | Buizen van Müller en buizen van Wolff.....20                                                                           |
| I.2.3.                               | Buizen van Müller en sinus urogenitalis.....21                                                                         |
| I.2.4.                               | Sinus urogenitalis.....21                                                                                              |
| I.2.5.                               | Buizen van Wolff.....23                                                                                                |
| I.3.                                 | Hormonale invloed op de embryologische<br>ontwikkeling van de vrouwelijke tractus<br>genitalis.....24                  |
| I.4.                                 | Aplasia vaginae.....27                                                                                                 |
| HOOFDSTUK II.                        | VORMEN VAN APLASIE EN ATRESIE VAN DE VAGINA 29                                                                         |
| II.1.                                | Definities.....29                                                                                                      |
| II.2.                                | Oorzaken.....29                                                                                                        |
| II.3.                                | Congenitale aplasia vaginae.....30                                                                                     |
| II.3.1.                              | Het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster<br>(M.R.K.).....30                                                            |
| II.3.2.                              | Hermafroditisme.....34                                                                                                 |
| II.3.3.                              | Mannelijk pseudohermafroditisme;<br>testiculaire feminisatie; XY-female;<br>hairless women; syndroom van Morris.....34 |
| II.3.4.                              | Vrouwelijk pseudohermafroditisme.....35                                                                                |

|                |                                                                                                                                                                              |     |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| HOOFDSTUK III. | HET M.R.K. SYNDROOM EN ANDERE CONGENITALE<br>AFWIJKINGEN.....                                                                                                                | 37  |
| III.1.         | M.R.K. syndroom - congenitale afwijkingen<br>van de tractus uropoieticus.....                                                                                                | 37  |
| III.2.         | M.R.K. syndroom - congenitale afwijkingen<br>benig skelet.....                                                                                                               | 42  |
| III.3.         | M.R.K. syndroom - congenitale afwijkingen<br>van uitwendig en middenoor en de relatie<br>met congenitale afwijkingen van de tractus<br>uropoieticus en het benig skelet..... | 45  |
| HOOFDSTUK IV.  | CHROMOSOMENONDERZOEK EN CYTOGENETISCHE<br>BEVINDINGEN BIJ PATIENTEN MET HET M.R.K.<br>SYNDROOM.....                                                                          | 49  |
| HOOFDSTUK V.   | THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN BIJ PATIENTEN<br>MET APLASIA VAGINAE.....                                                                                                       | 52  |
| V.1.           | Inleiding.....                                                                                                                                                               | 52  |
| V.2.           | Indicaties voor neovagina-plastiek.....                                                                                                                                      | 54  |
| V.3.           | Behandelingswijzen van aplasia vaginae.....                                                                                                                                  | 55  |
| V.3.1.         | Impressiemethode.....                                                                                                                                                        | 55  |
| V.3.2.         | Extracorporele vagina.....                                                                                                                                                   | 60  |
| V.3.3.         | Dissectie zonder transplantaat.....                                                                                                                                          | 64  |
| V.3.4.         | Intestinale autotransplantaat.....                                                                                                                                           | 67  |
| V.3.4.1.       | Dunne darm.....                                                                                                                                                              | 67  |
| V.3.4.2.       | Rectum.....                                                                                                                                                                  | 71  |
| V.3.4.3.       | Colon.....                                                                                                                                                                   | 74  |
| V.3.5.         | Huidtransplantaat.....                                                                                                                                                       | 82  |
| V.3.5.1.       | Gesteeld huidtransplantaat.....                                                                                                                                              | 82  |
| V.3.5.2.       | Vrij huidtransplantaat.....                                                                                                                                                  | 83  |
| V.3.6.         | Peritoneum.....                                                                                                                                                              | 94  |
| V.3.7.         | Homotransplantaat.....                                                                                                                                                       | 99  |
| V.4.           | Pelotte-nabehandeling.....                                                                                                                                                   | 101 |
| V.5.           | Beschouwingen.....                                                                                                                                                           | 105 |
| HOOFDSTUK VI.  | NEOVAGINA-PLASTIEK EN CARCINOOM.....                                                                                                                                         | 107 |
| VI.1.          | Carcinoom optredend in neovagina-plastiek.....                                                                                                                               | 107 |

|                 |                                                                                                                                                      |     |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| VI.2.           | Neovagina-plastiek bij patiënten met een atretische vagina ten gevolge van maligniteit of therapie.....                                              | 109 |
| HOOFDSTUK VII.  | DAVYDOV-OPERATIE IN HET SINT RADBOUD-ZIEKENHUIS, NIJMEGEN.....                                                                                       | 112 |
| VII.1.          | Inleiding.....                                                                                                                                       | 112 |
| VII.2.          | Voor-onderzoek.....                                                                                                                                  | 113 |
| VII.3.          | Patiëntengegevens.....                                                                                                                               | 114 |
| VII.3.1.        | Tractus uropoieticus.....                                                                                                                            | 115 |
| VII.3.2.        | Benig skelet.....                                                                                                                                    | 120 |
| VII.3.3.        | Glucosetolerantie.....                                                                                                                               | 120 |
| VII.3.4.        | Andere bevindingen bij anamnese of onderzoek.....                                                                                                    | 123 |
| VII.3.5.        | Discrepantie laparoscopie en laparotomie..                                                                                                           | 123 |
| VII.3.6.        | Therapie voorafgaand aan de Davydov operatie.....                                                                                                    | 125 |
| VII.4.          | Techniek van de Davydov-operatie.....                                                                                                                | 125 |
| VII.5.          | Complicaties.....                                                                                                                                    | 145 |
| VII.6.          | Follow-up.....                                                                                                                                       | 147 |
| HOOFDSTUK VIII. | CYTOLOGISCH EN HISTOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE NEOVAGINA.....                                                                                          | 152 |
| VIII.1.         | Literatuuroverzicht.....                                                                                                                             | 152 |
| VIII.2.         | Eigen onderzoek.....                                                                                                                                 | 159 |
| VIII.3.         | Beschouwingen.....                                                                                                                                   | 166 |
| HOOFDSTUK IX    | HORMONAAL ONDERZOEK BIJ PATIËNTEN GEOPEREERD VOLGENS DAVYDOV.....                                                                                    | 175 |
| IX.1.           | Cyclus bij patiënten met het M.R.K. syndroom.....                                                                                                    | 175 |
| IX.2.           | Vaginale applicatie van oestrogenen.....                                                                                                             | 176 |
| IX.3.           | Eigen onderzoek. Hormonale veranderingen na applicatie van E <sub>2</sub> in de neovagina bij 6 patiënten geopereerd volgens de methode Davydov..... | 180 |
| IX.4.           | Beschouwingen.....                                                                                                                                   | 185 |

|                               |                                                                                                   |     |
|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| HOOFDSTUK X.                  | PSYCHISCHE ASPECTEN VAN ONDERZOEK EN<br>BEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET HET M.R.K.<br>SYNDROOM..... | 193 |
| X.1.                          | Inleiding.....                                                                                    | 193 |
| X.2.                          | Algemeen.....                                                                                     | 193 |
| X.2.1.                        | Puberteit - adolescentie - lichaamsbeeld...                                                       | 194 |
| X.2.2.                        | Reactie van ouders.....                                                                           | 196 |
| X.2.3.                        | Reactie van patiënten.....                                                                        | 196 |
| X.2.4.                        | Patiënt - arts - colpopoiesis.....                                                                | 199 |
| X.2.5.                        | Na de colpopoiesis.....                                                                           | 200 |
| X.2.6.                        | Partner.....                                                                                      | 200 |
| X.3.                          | Eigen onderzoek.....                                                                              | 201 |
| X.3.1.                        | Diagnose en preoperatieve fase.....                                                               | 202 |
| X.3.2.                        | Operatieve fase.....                                                                              | 203 |
| X.3.3.                        | Postoperatieve fase.....                                                                          | 204 |
| X.4.                          | Richtlijnen.....                                                                                  | 205 |
| HOOFDSTUK XI                  | COLPOSCOPISCH ONDERZOEK BIJ PATIËNTEN<br>GEOPEREERD VOLGENS DAVYDOV.....                          | 207 |
| XI.1.                         | Inleiding.....                                                                                    | 207 |
| XI.2.                         | Eigen onderzoek.....                                                                              | 210 |
| XI.3.                         | Beschouwingen.....                                                                                | 211 |
| SAMENVATTING.....             |                                                                                                   | 214 |
| SUMMARY.....                  |                                                                                                   | 217 |
| GERAADPLEEGDE LITERATUUR..... |                                                                                                   | 221 |
| CURRICULUM VITAE.....         |                                                                                                   | 252 |

## LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

|                |                                           |
|----------------|-------------------------------------------|
| AGS            | : adreno-genitaal-syndroom                |
| AMH            | : anti-Müllerian hormone                  |
| CRL            | : crown rump length                       |
| E <sub>1</sub> | : oestron                                 |
| E <sub>2</sub> | : 17 $\beta$ -oestradiol                  |
| FSH            | : follikel stimulerend hormoon            |
| IVP            | : intraveneus pyelogram                   |
| KF             | : Klippel-Feil                            |
| KPI            | : karyo-pyknotische index                 |
| LH             | : luteïniserend hormoon                   |
| LH-RH          | : luteïniserend hormoon-releasing hormoon |
| mg             | : milligram                               |
| MIS            | : Müllerian inhibiting substance          |
| ml             | : milliliter                              |
| MRK            | : Mayer-Rokitansky-Küster                 |
| n              | : aantal                                  |
| OGTT           | : orale glucosetolerantietest             |
| PAS            | : periodic acid Schiff                    |
| Rdb            | : Sint Radboudziekenhuis, Nijmegen        |
| RIA            | : radio immuno assay                      |
| SEM            | : standard error of the mean              |



## INLEIDING

Aplasia vaginae wordt in de meeste gevallen aangetroffen bij vrouwen met het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster (M.R.K.). Vrouwen die geboren worden met aplasia vaginae zijn gehandicapt wat betreft de verwezelijking van hun sexualiteit en reproductiviteit. De verwerking van de diagnose -aplasia vaginae- kan consequenties hebben voor de sexuele ontwikkeling van de patiënte. Het gegeven dat de vagina afwezig is, kan op zich al een vitale indicatie zijn om in het belang en op verzoek van patiënte een neovagina-plastiek te verrichten.

Om de patiënten niet de mogelijkheid tot fysiologische coïtus te onthouden, zijn in de afgelopen eeuw vele technieken ontwikkeld.

Een goed vergelijkend onderzoek van de verschillende methoden kan, vanwege het relatief geringe aantal patiënten met aplasia vaginae, in de meeste klinieken niet worden opgezet.

Maar anderzijds kan, door het consequent toepassen van dezelfde therapie en een zorgvuldige bestudering van de resultaten, een uitspraak gedaan worden over een bepaalde techniek.

Vanaf 1975 werd in het Sint Radboudziekenhuis, te Nijmegen, bij 28 patiënten een neovagina-plastiek verricht met behulp van peritoneum-transpositie, colpopoiesis volgens de methode Davydov. Deze operatie werd in Nederland voor zover ons bekend ook tweemaal elders uitgevoerd. Bovendien werd de neovagina-plastiek volgens Davydov in het Sint Radboudziekenhuis tweemaal verricht vóór het begin en eenmaal nadat onze klinische studie afgerond was. De gegevens van deze 5 patiënten zijn niet verwerkt in deze klinische studie.

Dit proefschrift bevat de volgende onderdelen:

1. Een literatuurstudie van de embryologie van de menselijke vagina, het M.R.K. syndroom in samenhang met andere congenitale afwijkingen en de verschillende therapeutische mogelijkheden bij patiënten met aplasia vaginae.
2. Een retrospectief onderzoek van de psychische aspecten bij de behandeling van patiënten met het M.R.K. syndroom.
3. Een prospectief onderzoek (hormonaal, colposcopisch, cytologisch en histologisch) bij patiënten geopereerd volgens de methode Davydov om een beter inzicht te verkrijgen in het morfologische en functionele resultaat.

Ordrachten:

- 476<sup>e</sup> vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, 4 oktober 1980, Nijmegen.
- 67<sup>th</sup> Annual Clinical Congress 1981, American College of Surgeons, 14 oktober 1981, San Francisco.

Abstracts:

- Willemsen W.N.P. en Mastboom J.L. (1981): Neovagina-plastiek volgens Davydov. Ned. T. Geneesk. 125, 2037-2038.
- Willemsen W.N.P. and Mastboom J.L. (1981): Treatment of vaginal aplasia in the syndrome of Mayer-Rokitansky-Küster. Surg. Forum. 32, 459-461.
- Willemsen W.N.P. and Mastboom J.L. (1981): Plasma concentrations of 17 $\beta$ -estradiol (E<sub>2</sub>) and gonadotropins after E<sub>2</sub> administration in the neovagina in the Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. Surg. Forum. 32, 468-469.
- Willemsen W.N.P. and Mastboom J.L. (1982): Treatment of vaginal aplasia in the syndrome of Mayer-Rokitansky-Küster. Current reports in Surgery. (in press)

Publicaties:

- Haan R.W. de, Willemsen W.N.P., Vooy's G.P., Hafez E.S.E. and Kenemans P. (1982): The vagina (pathology). (in press)
- Herman C.J., Erp A. van, Willemsen W.N.P., Mastboom J.L. and Vooy's G.P. (1982): Epithelium of artificial vaginas: Relationship to vaginal adenosis. Human Pathology. (in press)
- Willemsen W.N.P. (1982): Caput Selectum. Aplasia vaginae: klinische problematiek en technische oplossingen. Ned. T. Geneesk. (in press)

- Willemsen W.N.P. (1982): Renal-skeletal-ear-and facial-anomalies in combination with the Mayer-Rokitansky-Küster (M.R.K.) syndrome. Review article and case report. (aangeboden voor publicatie)
- Willemsen W.N.P. (1982): Combination of the Mayer-Rokitansky-Küster and Klippel-Feil syndrome. Europ. J. Obstet. Gynec. reprod. Biol. (in press)
- Willemsen W.N.P., Mastboom J.L., Thomas C.M.G. and Rolland R. (1982): Absorption of  $17\beta$ -estradiol in a neovagina constructed from the peritoneum. (aangeboden voor publicatie)

## EMBRYOLOGIE VAN DE MENSELIJKE VAGINA

### I.1. INLEIDING

In de 19e en 20e eeuw hebben vele, met name Engelse en Duitse anatomen, aan de hand van onderzoek van menselijke foetus, verschillende theorieën ontwikkeld betreffende de embryologische ontwikkeling van de vagina.

De literatuur waarin de opvattingen van de belangrijkste auteurs zijn opgenomen, hebben wij in het onderstaande samengevat.

Vele leerboeken vertonen een dermate grote overeenkomst wat betreft de beschrijving van de ontwikkeling van de vagina, dat men zou geloven dat op dit terrein nauwelijks een probleem bestaat.

Het tegendeel is waar.

Hoewel het geslacht vast ligt vanaf het moment van de conceptie is het ontwikkelingsbeloop van de menselijke tractus genitalis indifferent tot 32 mm crown rump length (C.R.L.). Dan zijn zowel de buizen van Wolff als de buizen van Müller aanwezig als symmetrische structuren. Deze vormen samen met de sinus urogenitalis de genitalia interna en de tractus uropoieticus, uitgezonderd de gonaden respectievelijk de nieren (ULFELDER en ROBBY, 1976).

Zoals ook door IJZERMAN (1961) werd opgemerkt, wordt de besturing van embryonale ontwikkelingen ernstig bemoeilijkt door het feit dat het steeds momentopnamen in de foetale periode betreft.

De gonaden ontstaan uit het mesenchym van de urogenitale richel, lateraal gelegen ten opzichte van de aorta en tegen de

wand van de coeloomholte bij een embryo van 5 mm, 35-45 dagen. In de 6e zwangerschapsweek (gestational age) ontstaat er een gleuf tussen het pronefrische en het gonadale deel van de urogenitale richel, die open is naar de coeloomholte en naar caudaal gesloten, bekleed door coeloomepitheel. De caudaal groeiende top van deze blind-eindigende gang van Müller is een streng van prolifererende mesotheliale cellen.

In de 7e week is de pronefrische ductus, nu de gang van Wolff genoemd, volledig gevormd.

In de 8e tot de 12e week vinden de volgende processen plaats. De soliede top van de buis van Müller ligt nu in het kleine bekken, mediaal ten opzichte van de buizen van Wolff, die hij gekruist heeft bij zijn caudale groei. Het proces van kanalisatie van de soliede Müllerse streng houdt gelijke tred met de groei van de top (CROSBY en HILL, 1962). Volgens WELLS (1959) wordt de gang van Müller een holle buis, van het ostium in de coeloomholte tot het tuberculum van Müller in de achterwand van de sinus urogenitalis. De verbinding met de sinus urogenitalis treedt op wanneer de kanalisatie van de vagina heeft plaats gevonden. Fusie en kanalisatie van de gangen van Müller zijn compleet in de 16e week.

Wanneer de paramesonefrische buizen met elkaar in contact komen, gaan deze fuseren voordat de sinus urogenitalis bereikt wordt. Aanvankelijk is er nog sprake van een mediaan septum, dat tenslotte geresorbeerd wordt zodat een enkelvoudige holte ontstaat. Resten van dit septum kunnen zowel craniaal als caudaal gevonden worden.

Rond de 8e week ontstaat er contact tussen de gefuseerde buizen van Müller en de sinus urogenitalis.

Volgens O'RAHILLY (1973) zijn er geen verschillen betreffende het beloop van de embryonale ontwikkeling van het urogenitale stelsel bij mannelijke en vrouwelijke foetus tot een C.R.L. bereikt is van 35 mm.

Opgemerkt moet worden dat bij onderzoek en theorieën betreffen-

de de embryologie van de menselijke vagina door elkaar lopen: t.w. de ontwikkeling van de vagina als orgaan en de bekleding van het lumen van de vagina. De meeste studies handelen over de bekleding.

## I.2. THEORIEËN

De volgende opvattingen worden gehuldigd en achtereenvolgens vermeld.

De ontwikkeling van de menselijke vagina:

- uitsluitend uit de buizen van Müller.
- uit de buizen van Müller, het distale deel uit de buizen van Wolff.
- uit de buizen van Müller, het distale deel uit de sinus urogenitalis.
- uit de sinus urogenitalis.
- uit de buizen van Wolff.

### I.2.1. BUIZEN VAN MÜLLER

HUNTER (1930) onderzocht 120 foetus, afkomstig van materiaal van het Carnegie Instituut. Zijn conclusie was, dat de buizen van Müller blind eindigen op het tuberculum van Müller, zich vervolgens na fusie terugtrekken van dit punt, maar hun verbinding met de sinus urogenitalis behouden door de ontwikkeling van een soliede streng van epitheliale cellen. De vagina wordt vervolgens gevormd door afbraak van centrale cellen in deze soliede streng.

Aanvankelijk is het oppervlak van het hymen bedekt met vaginale cellen, het distale deel door vulvaire cellen. Deze worden later vervangen door vaginale cellen.

VON LIPPMANN (1939) kwam tot dezelfde conclusie als HUNTER. Hij concludeerde, dat de vagina zich uitsluitend uit de buizen van Müller ontwikkelt. Wel viel op dat de embryologische ontwikkeling van de verschillende fasen individueel sterk wisselend is.

TERRUHN (1981) concludeerde aan de hand van eigen onderzoek, dat in ieder geval de bekleding van de vagina afkomstig is van de buizen van Muller.

#### I.2.2. BUIZEN VAN MULLER EN BUIZEN VAN WOLFF

MIJSBERG (1924) verdedigde, in een uitgebreid artikel, de opvatting dat de vagina zich ontwikkelt uit de buizen van Muller en het distale deel uit de buizen van Wolff. Hij onderzocht 19 foetus met een C.R.L. variërend van 25 tot 155 mm.

Samenvattend luiden zijn conclusies:

1. het bovenste deel van de vagina ontstaat uit de buizen van Muller. Ook het bekledend epitheel is van deze buizen afkomstig.
2. het onderste 1/3 deel wordt door het onderste deel van de buizen van Wolff gevormd.
3. de hymenale opening ontwikkelt zich ter plaatse van het Mullerse tuberculum.
4. het hymen ontwikkelt zich op de grens van de vagina-aanleg en de sinus urogenitalis.
5. als oorzaak voor de vorming van het hymen geeft de auteur een sterke lengtegroei van de vagina aan.

GRUENWALD (1941) onderzocht 15 foetus waarvan de C.R.L. varieerde van 7,5 tot 32 mm. Hij zag, dat het caudale uiteinde van de buizen van Muller binnen de basaalmembraan van de gang van Wolff lag.

Als gevolg van het zeer nauwe contact van beide buizen zou een onafhankelijke groei van de buizen van Muller niet mogelijk zijn. De beide epithelia worden niet door een basaalmembraan gescheiden.

Voor deze opvatting pleit het frequent voorkomen van congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus bij patienten met een ontwikkelingsstoornis van de buizen van Muller.



### I.2.3. BUIZEN VAN MÜLLER EN SINUS UROGENITALIS

Een van de belangrijkste aanhangers van de theorie dat de vagina uit de buizen van Müller en distaal uit de sinus urogenitalis afkomstig is, is KOFF (1933). Hij bestudeerde in de periode van 1929-1930 125 menselijke embryo's van het vrouwelijke geslacht, met een C.R.L. van 8 tot 240 mm.

Kort samengevat was zijn conclusie, dat de gefuseerde buizen van Müller doorgroeien in de richting van de sinus urogenitalis. Deze wordt hierdoor naar caudaal gedrukt, zo het tuberculum van Müller vormend. (Volgens O'RAHILLY, 1973, bereiken de buizen van Müller de sinus urogenitalis niet). Locaal, aan weerszijden hiervan, vindt een hyperplasie van het sinus epitheel plaats, de sinovaginale bulbi vormend. Tengevolge hiervan verdwijnt het tuberculum van Müller. Samen met het distale deel van de buizen van Müller vormt dit proliferatief epitheel een soliede primitieve vaginale plaat. De centrale cellen van de soliede vagina gaan ten gronde en vormen de holte van de vagina. Voorzichtig stelde KOFF, dat het bovenste deel van de vagina zich ontwikkelt uit de buizen van Müller, terwijl het onderste 1/5 deel zijn oorsprong vindt in het epitheel van de sinus urogenitalis.

Ook THOMPSON et al. (1957) meenden, dat de vagina zich groten-deels uit de gefuseerde buizen van Müller ontwikkelt.

Waarschijnlijk wordt slechts het onderste 1/6 deel gevormd door de sinus urogenitalis. Het plaveiselepitheel hiervan groeit in de buizen van Müller en vormt door proliferatie een soliede epitheliale streng. Door desquamatie van deze cellen op een later tijdstip ontstaat de vagina.

### I.2.4. SINUS UROGENITALIS

Vierentwintig humane foetus met een C.R.L. variërend van 32 tot 200 mm werden door VILAS (1932) onderzocht. Aan de hand van

wasplaat-reconstructies kwam zij tot de conclusie dat het epitheel van de vagina uit een soliede epitheelplaat ontstaat, die door het epitheel van de sinus urogenitalis gevormd wordt. Zij was van mening, dat de buizen van Wolff wel betrokken zijn bij de soliede vagina-aanleg, aangezien het epitheel van de buizen van Wolff, en wel het distale deel, in de buurt komt van het epitheel van de sinus urogenitalis. Na uitgebreid en grondig onderzoek concludeerde ook MEYER (1934 en 1937) dat de gehele vagina afkomstig is van epitheel van de sinus urogenitalis.

KEMPERMANN (1935) onderzocht 8 embryo's met een C.R.L. variërend van 7 tot 80 mm. Anatomisch onderzoek bracht hem tot de overtuiging dat het Müller's epitheel bij de mens volkomen wordt vervangen door sinusepitheel, terwijl de primaire aanleg van de vagina afkomstig is van de buizen van Müller.

POLITZER (1952) kwam op grond van eigen onderzoek tot dezelfde conclusie. In een later onderzoek (1955) liet hij zien dat bij de ontwikkeling van de vagina bijzonder grote individuele variaties bestaan. Aan de hand van microscopische afbeeldingen veronderstelde hij, dat de grens tussen de uit de sinus urogenitalis ontstane epitheelplaat en het Müller's epitheel ongeveer ter hoogte van de cervix uteri gelegen is.

Een onderzoek van 13 foetus met een C.R.L. variërend van 28 tot 375 mm en een kind van één maand werd door BULMER (1957) verricht. Aan de hand van fraai onderzoek laat hij zien dat een gebied met zogenaamd gedifferentieerd epitheel in de dorsale wand van de sinus urogenitalis omhoog groeit. Deze bevindingen komen overeen met die van VILAS (1932) en van KOFF (1933).

Dit omhoog groeien vindt plaats over het gehele gebied van de vagina. In tegenstelling met VILAS kon hij geen invloed aantonen van de gangen van Wolff bij de vorming van de epitheliale plaat van de vagina.

Ook MATEJKA (1959) beweerde dat de gehele menselijke vagina uitsluitend een derivaat is van de sinus urogenitalis en wel aan de hand van onderzoek van 6 foetus met een C.R.L. variërend van 14 tot 130 mm. ULFELDER en ROBBY (1976) veronderstellen

ook dat de gehele vagina tot het ostium externum cervicis bekleed wordt met epitheel van de sinus urogenitalis.

#### I.2.5. BUIZEN VAN WOLFF

FORSBERG (1965) onderzocht 41 foetus van het vrouwelijk geslacht met een C.R.L. vanaf 60 mm. Histologisch onderzoek werd verricht, evenals histochemisch onderzoek bij 37 foetus. Doel van zijn studie was om verschillende epithelia te karakteriseren door histochemisch onderzoek. Ook werd de periodic acid Schiff (P.A.S.)-kleuring toegepast.

Histochemisch onderzoek liet zien dat de activiteit van zure fosfatase ongeveer hetzelfde is in gedifferentieerd epitheel (van het tuberculum van Müller) ten opzichte van de epitheliale structuren van de buizen van Wolff en dat deze activiteit in het sinusepitheel aanmerkelijk hoger ligt. De activiteit van arylsulfatase en leucine aminopeptidase is laag in gedifferentieerd en Wolff's epitheel, maar duidelijk hoger dan in het sinus epitheel. De P.A.S.-reactie is zowel in sinusepitheel als in gedifferentieerd epitheel duidelijk aanwezig; echter P.A.S.-positief materiaal is ook zichtbaar in het epitheel van de buizen van Wolff in de buurt van de sinus urogenitalis.

De resultaten werden door FORSBERG als volgt geïnterpreteerd: het epitheel van de mediane zijde van de buizen van Wolff wordt geïncorporeerd in de dorsale wal van de sinus urogenitalis in het gebied van het tuberculum van Müller. Hier differentieert het epitheel afkomstig van de buizen van Wolff zich. Deze differentiatie is niet alleen morfologisch duidelijk, maar gaat eveneens gepaard met een duidelijke metabole verandering. De vaginale plaat is gelocaliseerd tegen de dorsale zijde van de sinus urogenitalis, daar waar het gedifferentieerd epitheel bevat. Vandaar dat morfologisch onderzoek zou kunnen wijzen op de oorsprong van de vagina uit de buizen van Wolff.

Histochemisch onderzoek wat betreft de verdeling van arylsulfa-

tase, zure fosfatase, esterase en leucine aminopeptidase lijkt dit inderdaad aan te tonen. (FORSBERG, 1973, zelf maande tot grote voorzichtigheid bij interpretatie van histochemische studies).

Als extra argument is wellicht aan te voeren, dat de hoeveelheid glycogeen hoger is in het sinusepitheel dan in de vaginale plaat. Wanneer de vaginale plaat zich differentieert in squameus plaveiselepitheel verandert het enzympatroon. Noch morfologisch noch histochemisch onderzoek ondersteunt de opvatting dat cyclinderepitheel van de cervix uteri afkomstig is van de vaginale plaat. Deze onderzoeken wijzen meer op een ontstaan vanuit de buizen van Muller.

Ook KEMPERMANN (1931) was van mening dat de gehele vagina afkomstig is van het epitheel van de buizen van Wolff.

### I.3. HORMONALE INVLOED OP DE EMBRYOLOGISCHE ONTWIKKELING VAN DE VROUWELIJKE TRACTUS GENITALIS

De differentiering van de tractus genitalis is bij de mens afhankelijk van de aan- of afwezigheid van androgenen.

PHILLIPP (1957) stelde dat de ontwikkeling van de vagina bevorderd wordt door oestrogenen, maar door androgenen gestoord.

SIITERI en WILSON (1974) onderzochten 33 menselijke foetus van het mannelijk en vrouwelijk geslacht. Zij maakten aannemelijk, dat testosteron gevormd door de foetale testikel direct op de gangen van Wolff werkt en dient als prohormoon voor de vorming van dihydrotestosteron. Dit hormoon lijkt een effectief androgeen te zijn, dat de virilisatie van de sinus urogenitalis en de genitalia externa veroorzaakt. Bovendien vormt de foetale testikel naast testosteron een stof, die verantwoordelijk is voor de regressie van de gangen van Muller.

Zeer belangrijk in dit verband zijn onderzoeken van JOST en BERGERARD (1949) en JOST en BOZIC (1951). Zij onderzochten de geslachtsontwikkeling van konijnen, die intrauterien gecastreerd waren.

Geconcludeerd werd dat de ovaria geen invloed op de geslachtsontwikkeling hebben, aangezien na castratie de foetus haar normale geslachtsontwikkeling doormaakt.

Bij een mannelijke foetus volgt na castratie een ontwikkeling van de genitalia in vrouwelijke richting. Dit doet veronderstellen dat er door de foetale testikel stoffen gevormd worden, die een wezenlijke invloed op de geslachtsontwikkeling uitoefenen. Zo is het idee van - basic femaleness - ontstaan; dit omdat de tendens bestaat tot een vrouwelijke somatische differentiëring. Wanneer aan de mannelijke gecastreerde foetus androgenen worden toegevoegd blijven de buizen van Müller bestaan. Daaruit blijkt dat androgenen niet alleen in staat zijn alle gebeurtenissen van differentiëring in mannelijke richting te regelen. Er is dus minstens één andere factor aanwezig, eveneens afkomstig uit de foetale testikel, die invloed heeft op de mannelijke geslachtsdifferentiëring.

Onderzoek door NEUMANN (1976), waarbij mannelijke, niet gecastreerde foetus blootgesteld werden aan een anti-androgeen, liet een ontbreken van de genitalia interna zien en de ontwikkeling van vrouwelijke genitalia externa.

Echter de vrouwelijke tractus genitalis wordt reeds door een geringe hoeveelheid toegediende androgenen geviriliseerd. De eerste invloeden hiervan kan men bemerken in het sinusepitheel. Bij de aanwezigheid immers van androgenen blijft de vorming van het distale deel van de vagina tenachter.

Wanneer de foetale testikel androgene steroïden gaat vormen komt anti-Müllerian hormone (A.M.H.) vrij.

Waarschijnlijk is dit een glycoproteïne (JOST, 1980) en wordt in publicaties ook aangeduid als Müllerian inhibiting substance (M.I.S.) en factor X. A.M.H. veroorzaakt een actieve

suppressie en mogelijk resorptie van de buizen van Müller (ULFELDER en ROBBOY, 1976; HUESTON en McDONALD, 1973).

A.M.H. wordt gesynthetiseerd door de foetale Sertoli cellen; de productie vermindert na de 28e zwangerschapsweek (JOST, 1970; JOSSO et al., 1977).

De foetale testikel produceert volgens DONAHOE en HENDREN (1976) bij een graviditeit van 4-12 weken testosteron, dihydrotestosteron en A.M.H. Ook veronderstelden zij dat de ontwikkeling in vrouwelijke richting een autonoom proces is, dat niet de aanwezigheid veronderstelt van gonaden of hormonen. Hiervoor pleit o.a. dat de ontwikkeling van de buizen van Müller en de genitalia externa in vrouwelijke richting plaats kan vinden onafhankelijk van de aanwezigheid van een ovarium en dat deze reeds aanwezig zijn voordat de ovariële differentiatie begint. Volgens bovengenoemde auteurs blijven de buizen van Müller aanwezig wanneer er geen A.M.H. is; deze vormen de tubae, uterus, cervix en bovenste deel van de vagina. Wanneer er geen testosteron is regrediëren de buizen van Wolff.

In afwezigheid van dihydrotestosteron ontwikkelen zich de clitoris, labia minora en majora en het onderste deel van de vagina. In dit verband is het belangrijk om op te merken, dat bij patiënten met een congenitaal aanwezige androgenen ongevoeligheid (testiculair feminisatie syndroom) de bilateraal wel aanwezige testes normaal A.M.H. vormen, die de ontwikkeling van de gangen van Müller onderdrukt gedurende het foetale leven. Zodoende moet dat deel van de vagina, dat aanwezig is bij deze patiënten, afkomstig zijn van de sinus urogenitalis.

Histologisch onderzoek van deze vagina is identiek met de normale situatie, hoewel er sprake is van een afwezigheid van de gangen van Müller.

DREWS (1976) vat de hormonale invloed van met name A.M.H. op de embryologische ontwikkeling van de vagina als volgt samen: wanneer een testikel aanwezig is vormt deze A.M.H. die tot regressie van de buizen van Müller voert. Deze remmende factor wordt verondersteld te zijn een androgeen-onafhankelijke werking van

de foetale testikel. Omgekeerd, wanneer geen testikels aanwezig zijn en dus geen A.M.H. wordt gevormd, blijven de gangen van Müller aanwezig.

Zoals uit het voorafgaande blijkt, is het proces van de ontwikkeling van de vagina complex; de observaties en onderzoeken worden op zeer uiteenlopende manieren geïnterpreteerd.

Algemeen lijkt de mening post gevat te hebben, dat de vagina zich ontwikkelt uit de buizen van Müller en de sinus urogenitalis, waarvan de eerste zijn aandeel levert in het bovenste deel en de laatste in het onderste deel van de vagina.

Na vorming van het tuberculum van Müller proliferereert het sinusepitheel zich en vormt een soliede plaat, de bulbi sinovaginales. Volgens sommigen, o.a. KEMPERMANN (1931), bevatten deze bulbi cellen afkomstig uit de buizen van Wolff. Bij uitgroeien van de bulbi sinovaginales oblitereert het tuberculum van Müller en er vormt zich een soliede vaginale streng vanaf de buis van Müller tot de sinus urogenitalis. Deze soliede streng wordt de vaginale plaat genoemd.

De vaginale plaat kanaliseert craniaalwaarts vanaf het hymen tot aan de cervix. Dit proces is afgerond ten tijde van de 20e week.

#### I.4. APLASIA VAGINAE

De aplasia vaginae wordt gezien als een ontwikkelingsstoornis van de buizen van Müller. WILSON en WARKANY (1948) veronderstelden, dat maternale Vitamine-A-deficiëntie ten grondslag kan liggen aan verschillende foetale congenitale afwijkingen van de tractus genitalis, waaronder aplasia vaginae.

Volgens McINDOE (1950) veroorzaakt een stoornis in de kanalisatie verschillende vormen van atresie, waarvan de meest onschuldige het geïmperforeerde hymen is en de ernstigste de volledige afwezigheid van de vagina.

Anderen menen dat het epitheel van de buizen van Müller het epitheel van de sinus urogenitalis niet bereikt (door een sterke lengtegroei van het embryo tussen 100 en 200 mm volgens POLITZER, 1955); los bindweefsel vult de ruimte op.

De sinusepitheelplaat wordt dan wel aangelegd, maar bereikt niet de normale vorm en grootte, zodat er een rudimentaire aplastische vagina ontstaat. Deze zou dan alleen afkomstig zijn van de sinus urogenitalis (FOUKAS, 1957; KEMPERMANN, 1935).

PHILLIPP (1957) veronderstelde, dat er geen kanalisatie optrad in de epitheelplaat van de sinus urogenitalis, die overigens wel zou ingroeien in de buizen van Müller.

De meest waarschijnlijke oorzaak van aplasia vaginae is niet een agenesie van de buizen van Müller maar een kanalisatiestoornis van het distale deel van de buizen van Müller.

Deze opvatting wordt gesteund door het feit, dat plaveiselepitheel aangetroffen kan worden, wanneer een holte wordt gecreëerd tussen blaas en rectum bij de constructie van een neovagina (COUNSELLER, 1948). Bovendien kon SHEARES (1960) bij een patiënte met aplasia vaginae twee parallel verlopende buizen aantonen bekleed met plaveiselepitheel, geduid als de buizen van Müller.



### VORMEN VAN APLASIE EN ATRESIE VAN DE VAGINA

#### II.1. DEFINITIES

Aplasia vaginae kan gedefinieerd worden als een uitblijven van de ontwikkeling van de vagina, die onder normale omstandigheden wel aanwezig zou zijn. Bij een onvolkomen ontwikkeling spreekt men van hypoplasie. Zowel aplasie als hypoplasie worden congenitaal bepaald.

Onder atresie wordt die conditie verstaan waarbij natuurlijke ostia of buisvormige structuren of aangeboren gesloten zijn gebleven of in een later stadium oblitereren. De term atresie kan in dit verband dus verwarrend lijken.

#### II.2. OORZAKEN

Een aantal situaties worden beschreven, waarbij de vagina totaal ontbreekt of rudimentair genoemd wordt. Dit wordt gezien bij enige chromosomale anomalieën en ook bij syndromen, die gepaard gaan met een abnormale aanleg van de vagina tengevolge van onder andere exogeen of endogeen bepaalde hormonale invloeden, die zowel intra-uterien als op oudere leeftijd een abnormale ontwikkeling van de genitalia interna en externa tot gevolg hebben.

Volledigheidshalve worden hier ook de verkregen oorzaken van een atresia vaginae genoemd:

- A. Ontstekingsreacties: 1. infecties (difterie, roodvonk, pokken)  
2. verbranding
- B. Bestraling.
- C. Chemisch.
- D. Traumatisch: 1. obstetrisch  
2. chirurgisch (radicale chirurgie, pro-laps operaties)  
3. niet-chirurgisch (paalverwondingen, corpus alienum)

(T.N. EVANS, 1967)

### II.3. CONGENITALE APLASIA VAGINAE

#### II.3.1. HET SYNDROOM VAN MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER (M.R.K.)

Een van de bekendste voorbeelden van congenitale aplasia vaginae is het M.R.K. syndroom. Aplasia vaginae is een frequent voorkomende oorzaak van primaire amenorrhoe (REINDOLLAR et al., 1981). JACOBS et al. (1961) diagnostiseerden het M.R.K. syndroom bij niet minder dan 9,1% van de patiënten met een primaire amenorrhoe.

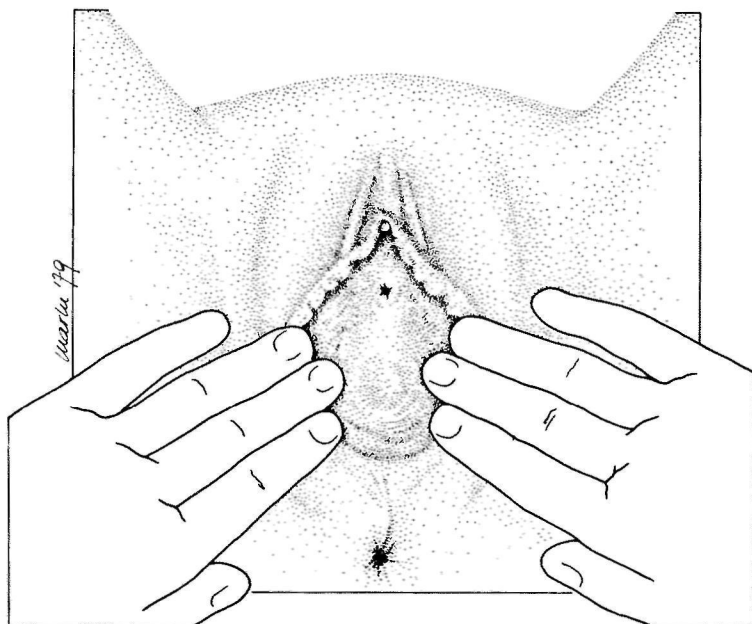
Het congenitaal afwezig zijn van de vagina is veelal geen op zichzelf staande entiteit, maar gaat in de meeste gevallen gepaard met een rudimentaire uterus. Deze combinatie ook wel genoemd uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida werd als casuïstische mededeling aan de hand van obductiemateriaal beschreven door MAYER (1829) en ROKITANSKY (1838). Ook KÜSTER (1910) beschreef een patiënte en verzamelde uit de literatuur de tot dan toe bekende patiënten. In de Angelsaksische en Franse literatuur wordt het M.R.K. syndroom vaak alleen benoemd als aplasia vaginae.

Het M.R.K. syndroom wordt gekenmerkt door:

- Een primaire amenorrhoe op basis van een congenitaal afwezige vagina ( fig. II.3.1.-1.)
- Meestal zijn er nog rudimentaire aanduidingen van de uterus (fig. II.3.1.-2.).
- De tubae zijn slank en kunnen soms ontbreken.
- Het ostium externum urethrae zou soms meer dorsaal gesitueerd zijn.
- De ovaria zijn vaak hoog gelegen als gevolg van een onvolledige descensus van de ovaria.
- Er is een normale ovariële functie.
- Secundaire geslachtskenmerken zijn aanwezig, zodat het fenotype vrouwelijk is. De genitalia externa zijn normaal.
- Genotypering is 46,XX.
- Samengaan met congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus en wervelkolom.

HAUSER en SCHREINER (1961) en HAUSER et al. (1961) beschreven de voorwaarden waaraan het syndroom moet voldoen; daarom wordt het door sommigen ook wel het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser genoemd.

De frequentie van het voorkomen van het M.R.K. syndroom is uiteraard onbekend en ook niet bij benadering aan te geven. Anatomisch zijn enige variaties mogelijk, men spreekt dan van een partieel M.R.K. syndroom. Zo is er in ongeveer 6% van de beschreven casus sprake van een functionele uterus of hemi-uterus. Ook is bekend dat de vagina, zonder dat er sprake is geweest van impressie van buiten af, een respectabele diepte kan hebben. Differentiaal-diagnostische problemen met andere aandoeningen waarbij de vagina ontbreekt, zijn er zelden. Ook zijn situaties met een afgesloten hymen en een transversaal septum meestal duidelijk te onderscheiden van aplasia vaginae.



*Fig. II 3.1-1: Blind-eindigend  
vestibulum vaginae.*

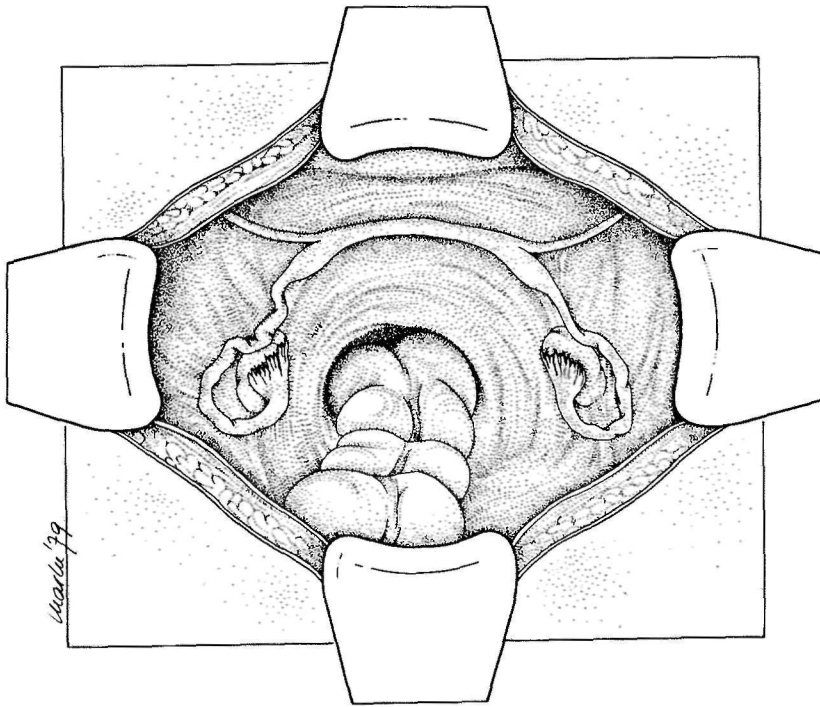


Fig. II 3.1.-2: M.R.K. syndroom.  
Twee symmetrisch in het  
bekken gelocaliseerde rudi-  
mentaire uterusknoppen,  
verbonden door een weefsel-  
brug.

### II.3.2. HERMAFRODITISME

Hermafroditus verus komt hoogst zelden voor. De voorwaarde is het voorkomen van ovarieel- en testisweefsel in hetzelfde individu ( LENZ, 1960). De vagina wordt meestal aangeduid als infantiel, 71%; afwezig in 20% en volledig normaal in 9% (VAN NIEKERK, 1976). VAN NIEKERK analyseerde 367 casus waarvan 27 eigen patiënten en vond dat 57% van de patiënten een karyotypering 46,XX had.

Volgens STAEMMLER (1975) en HIERSCHE (1977) is bijna altijd een uterus aanwezig.

Het onderzoek van VAN NIEKERK (1976) laat zien, dat de aanwezigheid van een ovotestis het meest voorkomt ( 321 patiënten). Bij 60% was er tenminste één gonade palpabel in het lieskanaal of in de labioscrotale wallen.

Volgens HIERSCHE (1977) wordt in 50% aan een zijde een ovotestis en aan de andere zijde een ovarium of testis aangetroffen; in 25% aan beide zijden een ovotestis en in 25% aan een zijde een ovarium en aan de andere zijde een testis.

Bij de geboorte bestaat er meestal twijfel met betrekking tot het geslacht gezien de "twee-slachtigheid" van de genitalia externa. (HOLZMANN, 1973).

Opvallend is dat 75% van de ware pseudohermafrodieten als man beschouwd wordt. Een abnormale gonadale ontwikkeling berust veelal op een chromosomenafwijking.

Aangezien een testiculaire ontwikkeling slechts mogelijk is bij de aanwezigheid van een Y-chromosoom, is een XX/XY mozaïek de meest gevonden mozaïekvorm bij hermafroditisme (PRADER en VON HARNACK, 1971).

### II.3.3. MANNELIJK PSEUDOHERMAFRODITISME; TESTICULAIRE FEMINISATIE; XY-FEMALES; HAIRLESS WOMEN; SYNDROOM VAN MORRIS

Volgens STAEMMLER (1975) kan de blind-eindigende vagina in deze situatie een bijna normale diepte hebben tot 12 cm. Meestal

echter is de vagina minder diep (HUESTON en McDONALD, 1973). Men spreekt van mannelijk pseudohermafroditisme volgens PRADER en VON HARNACK (1971) en VISSER (1980) wanneer er een abnormale, intersexuele ontwikkeling van de genitalia plaats gevonden heeft bij een normale XY-karyotypering en normale testikels. Indien bij mannelijk pseudohermafroditisme vrouwelijke genitalia externa gevonden worden, spreekt men van testiculaire feminisatie.

STAEMMLER (1975) stelde dat internationaal het mannelijk pseudohermafroditisme aangeduid wordt als testiculaire feminisatie. De diagnose testiculaire feminisatie kan moeilijk zijn, omdat deze patiënten fenotypisch secundaire vrouwelijke kenmerken bezitten, echter chromosomaal en gonadaal mannelijk zijn. De testikels bevinden zich meestal in het lieskanaal (KIRCHHOFF, 1974). Een opvallend en kenmerkend symptoom is het ontbreken van pubis- en axillaire beharing. De genitalia externa zien er normaal vrouwelijk uit: normale labia, normale clitoris, normaal ostium externum urethrae. De uterus en tubae ontbreken (SCHMID-TANNWALD en HAUSER, 1973; KIRCHHOFF, 1974). Zoals gezegd kan de vagina een normale lengte hebben of korteindigend zijn (DEWHURST, 1971).

Volgens STAEMMLER (1975) bevindt zich de urethra bij een verdere ontwikkeling in mannelijke richting in de glans en is er sprake van een korte blind-eindigende vagina.

Volgens SCHMID-TANNWALD en HAUSER (1973) zou de diepte van de vagina een graad zijn voor de "testiculaire insufficiëntie".

Het spectrum van de genitalia externa varieert bij deze anomalie van hypospadie tot vrouwelijke genitalia externa (GRUMBACH, 1979). Dit is de reden dat door sommigen, o.a. door ZANDER en HENNING (1961), wel een onderscheid gemaakt wordt tussen testiculaire feminisatie en mannelijk pseudohermafroditisme.

#### II.3.4. VROUWELIJK PSEUDOHERMAFRODITISME

De vagina kan hypoplastisch tot normaal aangelegd zijn. Bij vrouwelijk pseudohermafroditisme is er sprake van een persisterende

rende abnormale androgene stimulatie, die de ovariële functie remt. De karyotypering is 46,XX. De ovaria en uterus zijn normaal aangelegd en deze patiënten ontwikkelen zich psychisch in vrouwelijke richting (VISSER, 1980). De ontwikkeling van de genitalia externa kan volledig in mannelijke richting zijn, wanneer de viriliserende werking optreedt voor de 20e zwangerschapsweek, zoals bij het complete adreno-genitaal-syndroom (A.G.S.). Men spreekt van A.G.S. wanneer er sprake is van een 21-hydroxylase deficiëntie. In zo'n geval produceert de bijnierschors een te weinig aan cortisol en te veel aan androgenen. Bij een 11-beta-hydroxylase deficiëntie zijn de gevolgen veel minder uitgesproken. In beide gevallen zijn, afhankelijk van de graad van deficiëntie, meer of minder viriliserende kenmerken zichtbaar aan de genitalia externa bij patiënten van het vrouwelijk geslacht. De genitalia externa van een foetus van het vrouwelijk geslacht bevatten receptoren voor androgenen waardoor virilisatie-verschijnselen kunnen optreden bij een overproductie aan androgenen. Dit gaat gepaard met aanlegstoornissen van de vagina.

In tegenstelling tot het vrouwelijk pseudohermafroditisme, waar de endocrinologische stimulus zonder therapie postnataal blijft, kan bij mannelijk pseudohermafroditisme het causatieve agens niet postpartum worden gedetecteerd. Dezelfde viriliserende werking op een foetus van het vrouwelijk geslacht hebben androgene en gestagene steroïden welke de placenta passeren, indien aan een gravida gegeven. Ook kunnen androgene steroïden, endogeen geproduceerd tengevolge van bijniertumoren of ovariële tumoren een zelfde effect hebben (PRADER en VON HARNACK, 1971).



## HET M.R.K.SYNDROOM EN ANDERE CONGENITALE AFWIJKINGEN

### III.1. M.R.K. SYNDROOM - CONGENITALE AFWIJKINGEN VAN DE TRACTUS UROPOIETICUS

Het is bijna een axioma dat congenitale afwijkingen, die het gevolg zijn van een ontwikkelingsstop, niet alleen voorkomen. (POMMERENKE en BENJAMIN, 1947). De relatie tussen aangeboren afwijkingen van de tractus genitalis en congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus moge bekend worden verondersteld. Deze samenhang komt het duidelijkst naar voren bij asymmetrische aangeboren afwijkingen van de tractus genitalis (FELDING, 1965). Dit samengaan berust op meer dan een toeval en is naar alle waarschijnlijkheid het gevolg van oorzakelijke momenten, aannemelijk gemaakt door experimenteel embryologisch onderzoek van de ontwikkelingsstadia betreffende de tractus urogenitalis. Beide systemen ontstaan uit het intermediaire mesoderm. Aangezien de buizen van Wolff zich eerder in de organogenese voordoen dan de buizen van Muller, is het aannemelijk dat de genitale afwijkingen zich later manifesteren dan renale anomalieën.

Juist voor de vierde week (2-3 mm) begint de ontwikkeling van de tractus uropoieticus. Het pronefros verschijnt en degeneriert weer spoedig (STOLTE, 1958). Teratogene effecten vóór de 6e week kunnen de doorgroei van de buizen van Wolff onderbreken waardoor de vorming van ureteren stopt met secundaire verdwijning van renaal blasteem. De buizen van Muller ondervinden eerst later hiervan invloed. De aard en omvang van de misvormingen zijn afhankelijk van het tijdstip van ontwikkeling waarop de stoornis plaats vond. (MULLER et al., 1967). In dit ver-

band is het belangrijk te memoreren, dat anomalieën van de tractus uropoieticus altijd het bovenste deel betreffen, nieren en ureteren, aangezien de urethra en blaas niet afkomstig zijn van de urogenitale richel (THOMPSON et al., 1957).

Renale agenesie kan het gevolg zijn van een agenesie van de buis van Wolff. Ook is het mogelijk, dat de ureterknop, die ontstaat bij de cloaca uit de gang van Wolff in de 4e week, zich niet ontwikkelt, waardoor er geen verbinding ontstaat met het metanefrogene weefsel, dat zich bevindt ter hoogte van  $S_1 - S_2$  (VERSCHOOF, 1959). Tussen de ureterknop en metanefrisch blastoom is er sprake van een reciproke inductie (MARSHALL en BEISEL, 1978). Bij een foetus met een lengte van 10 mm bestaat er reeds een verbinding tussen de ureteren en de nieren (MULLER et al. 1967). GRUENWALD (1941) toonde met experimenteel embryologisch onderzoek aan, dat de ontwikkeling van de buizen van Müller afhankelijk is van de normale ontwikkeling van de buizen van Wolff. De buizen van Müller ontwikkelen zich door invaginatie van coeloomepitheel ter hoogte van de 3e thoracale somiet (O'RAHILLY en MUECKE, 1972), uit cellulair materiaal, dat zich bij de buis van Wolff bevindt. Als gevolg van een inducerende invloed van de buizen van Wolff op de buizen van Müller kan een ontwikkelingsstoornis van de buizen van Wolff afwijkingen te weeg brengen in de ontwikkeling van de buizen van Müller. Het is in dit verband niet zo verwonderlijk, dat POTTER (1946) in haar publicatie over bilaterale renale agenesie 3 neonati van het vrouwelijke geslacht beschreef, die allen ook een aplasia vaginae et uteri hebben. CARPENTIER en POTTER (1959) beschreven 12 neonati van het vrouwelijke geslacht met een bilaterale renale agenesie. Twee hebben een normale vagina: één een blind-eindigende en één met een uterus bicollis bicornis.

Een teratogeen effect optredend tussen de 6e en 9e week (lengte 14-28 mm) heeft repercussie op de ontwikkeling van beide systemen tegelijk (MULLER et al., 1967). Bij de tractus uropoieticus is er dan meestal sprake van ectopie of malrotatie.

De ascensus van de nieren, als gevolg van strekking, die de staartcurvatuur van de embryo opheft en zowel de craniale groei van ureteren en renaal blasteem, als het rotatiemoment vinden in deze periode plaats.

Ná de 9e week kan er slechts sprake zijn van een genitale anomalie, aangezien de organogenese van de tractus uropoieticus dan reeds heeft plaats gevonden (MULLER et al., 1967).

MARSHALL en BEISEL (1978) onderzochten 100 August-Copenhagen ratten, waarbij frequent utero-renale anomalieën voorkomen. Aangezien bij ratten met deze anomalieën een normaal ovarium aan de aangedane zijde aanwezig was, concludeerden zij dat het anomalie-complex eerder een gevolg is van het defect in de ontwikkeling van de mesonefrische buis, dan van een misvorming van de urogenitale richel.

Volgens IJZERMAN (1961) zijn de ovaria van belang voor de ontwikkeling met name de differentiëring van de buizen van Müller. Aangezien de unilaterale afwijkingen van de genitalia interna niet noodzakelijkerwijs samen gaan met homolaterale afwijkingen van de tractus uropoieticus, achten SCHMID-TANNWALD en HAUSER (1977) een andere factor hiervoor verantwoordelijk, waarbij gedacht werd aan een afwijkende gonadale differentiatie.

VERSCHOOF (1959) meende op basis van literatuurstudie, dat de afwezigheid van een ovarium een gevolg is van een ontwikkelingsstoornis van de urogenitale richel met als gevolg een ontbreken van de buizen van Wolff en Müller en hun derivaten aan de aangedane kant. Daarentegen is de aanwezigheid van een ovarium geen garantie voor een ongestoorde ontwikkeling van de buizen van Wolff en Müller, zoals blijkt uit het onderzoek van MARSHALL en BEISEL (1978) en casuïstische mededelingen van o.a. WOOLF en ALLEN (1953).

De frequentie van het voorkomen van congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus bij patiënten met het M.R.K. syndroom wordt begrijpelijkerwijze zeer verschillend weergegeven. Maar

TABEL III 1-1:

Literatuuronderzoek M.R.K. syndroom - congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus.

| <u>Auteur</u>                           | <u>pat.</u><br>(n) | <u>I.V.P.</u><br>(n) | <u>Afwijkend</u><br>(n/%) | <u>Voornaamste afwijking</u>                                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Barclay, 1968<br>(comment Cali & Pratt) | 17                 | 17                   | 10/59                     | 8 agenesie een nier<br>1 bekkennier                                                           |
| van Bilderbeek, 1957                    | 13                 | 7                    | 5/71                      | 3 agenesie een nier<br>(2 x links)<br>1 bekkennier                                            |
| Bryan et al., 1949<br>(Mayo)            | 100                | 41                   | 21/51                     | 7 bekkennier<br>5 agenesie een nier                                                           |
| Bryans, 1981                            | 19                 | 19                   | 5/26                      | 4 agenesie een nier<br>(2 bekkennieren)                                                       |
| Cali & Pratt, 1968<br>(Mayo)            | 175                | 121                  | 49/40                     | 17 bekkennieren (12 links)<br>19 agenesie een nier                                            |
| Chawla et al., 1966                     | 23                 | 23                   | 11/48                     | 5 solitaire bekkennier<br>5 agenesie een nier                                                 |
| Counsellor, 1948<br>(Mayo)              | 76                 | 35                   | 19/54                     | 6 bekkennier<br>5 agenesie een nier                                                           |
| Evans, 1967<br>(Mich)                   | 124*               | ?                    | 14/                       | 4 agenesie nier rechts<br>5 agenesie nier links<br>4 solitaire bekkennier<br>1:2 bekkennieren |
| Fára et al., 1972                       | 34                 | 34                   | 8/23                      | 3 agenesie een nier                                                                           |
| Farber & Mitchell, 1978                 | 15                 | 15                   | 5/33                      | 1 solitaire bekkennier lt.<br>3 agenesie nier rechts                                          |
| Fore et al., 1975                       | 43                 | 36                   | 17/47                     | 5 bekkennier<br>3 agenesie een nier                                                           |
| Garcia & Jones, 1977                    | 44                 | 35                   | 17/49                     | 8 agenesie een nier<br>4 bekkennier                                                           |
| Gigovsky, 1968                          | 220                | ?                    | 29/                       | 20 agenesie een nier<br>8 bekkennier<br>1 bdz. bekkennier                                     |

\* ook atresie en septa.

| <u>Auteur</u>                    | <u>pat.</u><br><u>(n)</u> | <u>I.V.P.</u><br><u>(n)</u> | <u>Afwijkend</u><br><u>(n/%)</u> | <u>Voornaamste afwijking</u>                                                           |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| IJzerman, 1961                   | 31                        | 28                          | 9/32                             | 5 agenesie een nier<br>(2 bekkennieren)<br>3 bekkennier                                |
| Jackson, 1965                    | 128                       | 25                          | 7/28                             | 5 agenesie een nier<br>1 bekkennier                                                    |
| Koens, 1963                      | 38                        | 34                          | 11/32                            | 2 agenesie nier rechts<br>4 agenesie nier links<br>(1 bekkennier)<br>2 bekkennieren    |
| Kun, 1975                        | 38                        | 38                          | 12/31                            | 5 agenesie een nier<br>2 ectopische nier                                               |
| Miller & Stout, 1957<br>(Mich.)  | 71                        | 71                          | 9/13                             | 5 agenesie een nier<br>3 solitaire bekkennier                                          |
| Ortiz-Monasterio, 1972<br>et al. | 28                        | 28                          | 2/7                              | 1 agenesie een nier                                                                    |
| Page & Owsley, 1969              | 21                        | 15                          | 3/20                             | 3 agenesie een nier<br>(2 bekkennieren)                                                |
| Phelan et al., 1953<br>(Mayo)    | 129                       | 72                          | 26/36                            | 6 ectopie<br>6 agenesie nier links<br>4 agenesie nier rechts                           |
| Pratt et al., 1977<br>(Mayo)     | 44                        | 44                          | 18/41                            | 15 agenesie een nier<br>(12 solitaire nier links;<br>2 bekkennieren)<br>3 bekkennieren |
| Reindollar et al., 1981          | 37                        | 37                          | 12/32                            | 10 agenesie een nier<br>(3 bekkennier)                                                 |
| Salvatore & Lodovici, '78        | 70                        | 40                          | 6/15                             | 4 agenesie een nier                                                                    |
| Seifert & Woraschk, 1974         | 31                        | 20                          | 7/35                             | 1 agenesie een nier<br>1 bekkennier                                                    |
| Thompson et al., 1957            | 32                        | 17                          | 8/47                             | 2 agenesie nier links<br>2 bekkennieren<br>(1 normale nier links)                      |
| Turunen, 1957                    | 73                        | 21                          | 17/81                            | 3 solitaire bekkennier<br>8 bekkennier<br>1 agenesie nier rechts                       |
| Woolf & Allen, 1953              | 9                         | "9"                         | 3/33                             | 1 agenesie beide nieren                                                                |

gemiddeld heeft 36% van de patiënten met het M.R.K. syndroom congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus (Tabel III. 1.-1.). Het probleem anderzijds benaderd vond COLLINS (1932) bij 231 vrouwelijke patiënten met een unilaterale renale agenesie in 90% der gevallen een defect van de tractus genitalis. NATION (1944) beschreef bij 44% van de patiënten met een agenesie van een nier ontwikkelingsstoornissen van de tractus genitalis.

Samenvattend kan worden gesteld dat er een relatie is aangetoond tussen afwijkingen van de tractus genitalis in het bijzonder het M.R.K. syndroom en aangeboren afwijkingen aan de tractus uropoieticus. Daarom is het aangewezen bij patiënten met aplasia vaginae et uteri de tractus uropoieticus te onderzoeken door middel van een intraveneus pyelogram (I.V.P.). Voor patiënte zelf is het belangrijk te weten of er bijvoorbeeld sprake is van een agenesie van de nier. Ook voor de correctie van de congenitale afwijking van de tractus genitalis moet de chirurg op de hoogte zijn van een mogelijke aanwezigheid van aberrant verlopende ureteren of het congenitaal afwezig zijn van een deel van de tractus uropoieticus.

### III.2. M.R.K. SYNDROOM - CONGENITALE AFWIJKINGEN BENIG SKELET

Bij gericht röntgenologisch onderzoek van het benig skelet bij het M.R.K. syndroom worden bij ongeveer 10% van de patiënten afwijkingen gevonden. Meestal echter betreft het een toevalsbevinding, zoals een open S<sub>1</sub>-boog bij het maken van een intraveneus pyelogram. De ontwikkeling van het benig skelet vindt plaats tijdens dezelfde embryologische periode als die van de tractus urogenitalis en uit het zelfde kiemblad, het mesoderm. De differentiatie van het benig skelet -beginnend in de tweede en doorgaand tot de zesde week na de conceptie- overlapt gedeeltelijk die van de tractus genitalis. Het is niet onredelijk te veronderstellen, dat een schadelijke invloed op het mesoderm, in deze embryologische ontwikkelingsperiode, reper-

cussies heeft op zowel het benig skelet als op de tractus genitalis. De ontwikkeling van de wervelkolom begint, wanneer sclerotoomcellen migreren naar de chorda dorsalis waar zij het mesenchym vormen waaruit bindweefsel, kraakbeen en bot ontstaat. De extremiteiten vormen zich uit de extremitetsknopten tijdens de 5e zwangerschapsweek. De bovenste extremitetsknopten liggen ter hoogte van de 4e cervicale en de 1e thoracale somiet. De onderste bevinden zich in het gebied van lumbale en bovenste sacrale somieten.

TURUNEN en UNNÉRUS (1967) onderzochten 200 patiënten met aplasia vaginae. Bij 10% van deze patiënten werden afwijkingen gevonden van de wervelkolom of van de extremiteiten. Het meest voorkomend waren afwijkingen van de wervelkolom: wigvormige wervels, blokervels en rudimentaire wervellichamen.

In dit kader een enkel woord over het syndroom van Klippel-Feil (K.F.). Deze congenitale afwijking wordt gekenmerkt door de volgende trias: korte hals, lage haarlijn, beperkte motiliteit van de hals op basis van fusie van de cervicale wervels (KLIPPEL en FEIL, 1912). Er is bij deze afwijking sprake van een stoornis van de segmentatie van de wervelkolom.

Het M.R.K. syndroom is een congenitale afwijking voorkomend ongeveer in één op de 5.000 levend geboren foetus van het vrouwelijk geslacht (BRYAN et al., 1949).

Het K.F. syndroom komt voor bij ongeveer één op de 42.000 levend geboren foetus met een gelijke verdeling tussen beide geslachten (GRAY et al., 1964).

Het tegelijkertijd voorkomen van deze twee afwijkingen in één patiënte is daarom ook ongewoon. De beschreven casus, waarbij een combinatie bestaat M.R.K. en K.F. syndroom, staan vermeld in Tabel III.2.-1.

Geconcludeerd kan worden aan de hand van literatuuronderzoek en onderzoek van onze eigen patiëntengroep (zie VII.3.2.), dat het zinvol kan zijn om ook het benig skelet te onderzoeken bij patiënten met het M.R.K. syndroom.

TABEL III 2-1: 14 patiënten met het M.R.K. en K.F. syndroom.

| <u>Auteur</u>                 | <u>Patiënten (n)</u> |                 | <u>lft.</u><br>(jaren) | <u>Chromos.</u> | <u>Andere afwijkingen</u>                                                                                                          |
|-------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <u>MRK</u>           | <u>MRK + KF</u> |                        |                 |                                                                                                                                    |
| Azoury & Jones, 1966          | 12                   | 1               | 14                     | 46,XX           | solitaire bekkennier rechts.                                                                                                       |
| Chawla et al., 1966           | 23                   | 2               | n.v.*                  | n.v.            | webbed neck; spina bifida van de cervicale wervelkolom.                                                                            |
|                               |                      |                 | n.v.                   | n.v.            | webbed neck.                                                                                                                       |
| Leduc et al., 1968            | 12                   | 1               | 18                     | 46,XX           | syndactylie; bekkennier.                                                                                                           |
| Ramsey & Bliznak, 1971        | -                    | 1               | 28                     | n.v.            | agenesie nier rechts.                                                                                                              |
| Park et al., 1971             | -                    | 2               | 45                     | 46,XX           | geleidingsdoofheid.                                                                                                                |
|                               |                      |                 | n.v.                   | 46,XX           | geleidingsdoofheid; afwijking oorschelp rechts; spina bifida occulta; multipele café-au-lait vlekken; solitaire bekkennier rechts. |
| Baird & Lowry, 1974           | -                    | 2               | 15                     | 46,XX           | n.v.                                                                                                                               |
|                               |                      |                 | 18                     | □               | n.v.                                                                                                                               |
| Griffin et al., 1976          | 14                   | 2               | 16                     | Δ               | doofheid rechts.                                                                                                                   |
|                               |                      |                 | 18                     | 46,XX           | geen.                                                                                                                              |
| Kords, 1976                   | -                    | 1               | n.v.                   | 46,XX           | agenesie nier rechts; phokomelie.                                                                                                  |
| Boutroy et al., 1978          | -                    | 1               | 20                     | 46,XX           | hoefijzernier.                                                                                                                     |
| Willemsen <sup>o</sup> , 1982 | 27                   | 1               | 26                     | 46,XX           | agenesie nier links.                                                                                                               |

\* niet vermeld.

□ 46,XX +dubbele satelliet op de korte armen van een G-groep chromosoom (normale variant).

Δ 46,XX +opvallend korte arm van chromosoom 15.

o in press.



### III.3. M.R.K. SYNDROOM - CONGENITALE AFWIJKINGEN VAN UITWENDIG EN MIDDENOOR EN DE RELATIE MET CONGENITALE AFWIJKINGEN VAN DE TRACTUS UROPOIETICUS EN HET BENIG SKELET

In 1946 wees POTTER op het verband tussen bepaalde faciële verschijningsvormen waarbij er onder meer sprake is van grote, laag geplaatste oren met verhoudingsgewijs weinig kraakbeen, met renale agenesie.

Van de 20 door haar onderzochte neonati waren 17 van het mannelijke en 3 van het vrouwelijke geslacht. Het is opvallend dat deze 3 aplasia vaginae et uteri hebben.

Het is moeilijk een verklaring te geven voor het samengaan van congenitale afwijkingen van de tractus urogenitalis en oorafwijkingen. De tractus urogenitalis ontwikkelt zich grotendeels uit het mesoderm. Het middenoor heeft een entodermale oorsprong, namelijk het eerste kieuwboogzakje.

Kieuwboogstructuren, die de gehoorbeentjes vormen, verschijnen in het menselijke embryo bij een zwangerschapsduur van 4 weken. Men neemt aan dat de malleolus en incus afkomstig zijn van de eerste kieuwboog en de stapes van de tweede (LANGMAN, 1967). De oorschelp ontstaat aan het uiteinde van de eerste en tweede kieuwboog (ROGERS, 1974). De uitwendige gehoorgang wordt gevormd door kanalisatie van een streng ectodermale cellen; dit proces vindt plaats in de 7e maand (CONVERSE et al., 1973).

HILSON (1957) stelde, dat er een relatie bestaat tussen het uitwendig misvormde oor, in het bijzonder wanneer dit asymmetrisch is, met congenitale afwijkingen van de tractus urogenitalis. Deze afwijkingen zijn vaak compatibel met het leven. Hij beschreef 23 patiënten in leeftijd variërend van één dag tot 13 jaar, waarbij er sprake is van een afwijkende oorschelp en homolaterale afwijkingen aan de tractus uropoieticus.

LONGENECKER et al. (1965) beschreven 6 patiënten in leeftijd variërend van één dag tot 10 jaar, vijf van het mannelijk ge-

slacht met uitwendige oorafwijkingen en afwijkingen van de tractus urogenitalis.

Ook VINCENT et al. (1961) beschreven 16 patiënten met congenitaal misvormde uitwendige oren en afwijkingen van de tractus urogenitalis.

Er is bovendien een coïncidenteel voorkomen van congenitale middenoorafwijkingen en het M.R.K. syndroom. WINTER et al. (1968) demonstreerden 3 meisjes uit één gezin. Een patiëntje van 5 jaar met een bilaterale geleidingsdoofheid, blind-eindigende vagina, afwezige uterus en agenesie van de linker nier. Bovendien was er sprake van een trisomie.

Een 17 jarige patiënte met beiderzijds stenose van de externe gehoorgangen en een geleidingsdoofheid van het rechter oor. De rechter nier was hypoplastisch, zonder dat de anamnese een chronische pyelonefritis vermeldt. Er was een agenesie van de vagina; de uterus was aanwezig en er was sprake van een hematometra.

Als derde beschreven WINTER et al. een neonatus kort postpartum overleden met een bilaterale renale agenesie, afwijkende uitwendige oorschelpen en een blind-eindigende vagina. De middenoren waren niet onderzocht.

GRIFFIN et al. (1976) meldden in hun publicatie handelend over 13 patiënten met het M.R.K. syndroom het voorkomen van eenzijdige doofheid bij één patiënte. Deze patiënte heeft ook afwijkingen passend bij het K.F. syndroom.

De relatie tussen het K.F. syndroom, geleidingsdoofheid en aplasia vaginae werd ook gelegd door CREMERS (1976).

Het voorkomen van congenitale afwijkingen van de tractus genitalis bij microtie werd door LINDSAY (1974) beschreven.

De combinatie van congenitale afwijkingen van het uitwendige en middenoor én de tractus uropoieticus komt frequenter voor bij mannen (POTTER, 1946; HILSON, 1957; BRAUN en BAYER, 1962; LONGENECKER et al., 1965).

Bij vrouwen met deze anomalieën worden meestal congenitale af-

TABEL III 3-1: Relatie M.R.K. syndroom met renale, uitwendige en middenoor-, skelet- en andere anomalieën.

| <i>Auteur</i>            | <i>lft.<br/>pat.</i> | <i>Genit.<br/>anomalie</i> | <i>Renale<br/>anomalie</i> | <i>Oor/gehoor</i>                                                                                  | <i>Skel.<br/>anomal.</i> | <i>Andere anomalieën</i>                                     |
|--------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Azoury & Jones,<br>1966  | 42                   | M.R.K.                     | Hoefijzer-<br>bekkennier   | Geleidingsdoofheid                                                                                 | n.v.*                    |                                                              |
| Boutroy et al.,<br>1978  | 20                   | M.R.K.                     | Hoefijzernier              | Laag geïmpl.<br>oren                                                                               | K.F.                     | Syndroom van<br>Ullrich-Noonan.                              |
| Griffin et al.,<br>1976  | 27                   | M.R.K.                     | Geen afwijkingen           | Doofheid linker<br>oor                                                                             | K.F.                     |                                                              |
| Park et al.,<br>1971     | 45                   | M.R.K.                     | n.v.                       | Geleidingsdoofheid                                                                                 | K.F.                     |                                                              |
|                          | 25                   | M.R.K.                     | Solitaire bekken-<br>nier  | Bilaterale gelei-<br>dingsdoofheid                                                                 | K.F.                     | Multipele café-au-lait<br>plekken.                           |
| Potter,<br>1946          | 0                    | M.R.K. )                   | )                          | Grote, laag geïm-<br>planteerde oren,                                                              | -                        | Hydrocephalus.                                               |
|                          | 0                    | M.R.K. )                   | Renale agenesie )          | weinig kraakbeen                                                                                   | -                        |                                                              |
|                          | 0                    | M.R.K. )                   | )                          |                                                                                                    | -                        |                                                              |
| Turner,<br>1970          | 18                   | Aplasie<br>vaginae         | Agenesie nier<br>rechts    | Nauwe uitwendige<br>gehoorgang.<br>Geringe doofheid                                                | n.v.                     | Micrognatie. Stenotisch<br>rectum, naar voren<br>verplaatst. |
| Willemsen <sup>o</sup> , | 15                   | M.R.K.                     | Bekkennier links           | Microtie en gelei-<br>dingsdoofheid li.                                                            | K.F.                     | Eerste en tweede kieuw-<br>boog syndroom.                    |
| Winter et al.,<br>1968   | 0                    | Apl.vag.                   | Renale agenesie            | Laag geïmpl. oren                                                                                  | n.v.                     | Micrognatie.                                                 |
|                          | 5                    | Apl.vag.                   | Agenesie nier<br>links     | Kleine laag geïmpl.<br>oren. Stenotische<br>uitw. gehoorgangen.<br>Bilat. geleidings-<br>doofheid. | n.v.                     | 47,XXX                                                       |
|                          | 17                   | Apl.vag.                   | Hypoplasie nier<br>rechts  | Bilat.stenot.uitw.<br>gehoorgangen.Midden-<br>oor anomalie. Bilat.<br>geleidingsdoofheid.          | n.v.                     |                                                              |

\* niet vermeld; o in press.

wijkingen van de tractus genitalis gevonden (Tabel III.3.-1.). Het is opvallend dat de meeste patiënten met aplasia vaginae of het M.R.K. syndroom én afwijkingen van het uitwendige of middenoor ook congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus hebben. Indien de laatst genoemde afwijkingen ontbreken zijn er anomalieën van het benig skelet passend bij het K.F. syndroom. Concluderend kan worden gesteld, dat congenitale afwijkingen aan het uitwendige en middenoor in relatie tot congenitale afwijkingen van de tractus urogenitalis het meest voorkomen bij patiënten van het mannelijk geslacht. Voorts lijkt het verstandig bij patiënten met congenitale afwijkingen van het uitwendige of middenoor de mogelijkheid van een afwijking van de tractus urogenitalis te overwegen.

## HOOFDSTUK IV

### CHROMOSOMENONDERZOEK EN CYTOGENETISCHE BEVINDINGEN BIJ PATIENTEN MET HET M.R.K. SYNDROOM

Verschillende pogingen werden gedaan om een cytogenetische basis voor het M.R.K. syndroom te vinden.

Het chromosomenonderzoek vond bij de meeste gerefereerde auteurs plaats door middel van chromosomenonderzoek van leucocyten volgens de methode beschreven door MOORHEAD et al. (1960). AZOURY en JONES (1966) vonden bij 12 patiënten met het M.R.K. syndroom geen chromosomenafwijkingen, karyotypering 46,XX. LEDUC et al. (1968) onderzochten 25 patiënten met een congenitaal afwezige vagina (10 patiënten met het M.R.K. syndroom). Bij 6 werd chromosomenonderzoek verricht, waarbij geen afwijkingen werden gevonden. CAPRARO en COHEN (1969) vonden evenmin chromosomenafwijkingen bij 14 patiënten. Achttien patiënten met het M.R.K. syndroom werden cytogenetisch onderzocht door GROVER et al. (1970). Drumsticks werden aangetroffen in de neutrofiele cellen bij perifere bloedsmeers. Chromosomenonderzoek van beenmerg leverde ook geen afwijkingen op. PAPP et al. (1970) verrichtten chromosomenonderzoek bij 12 M.R.K. patiënten, geen afwijkingen. Chromosomenonderzoek, verricht door DAVID et al. (1975) en EVANS et al. (1981), bij respectievelijk 17 en 58 patiënten met het M.R.K. syndroom vertoonde geen afwijkingen.

Volgens DOKUMOV et al. (1972) heeft het M.R.K. syndroom waarschijnlijk wel een genetische oorsprong. Deze opvatting baseerden zij op chromosomenonderzoek bij één patiënte van 22 jaar, waarbij een zeldzaam mozaïek-beeld werd aangetroffen:

X0/XX/XXX/XXXX/XXXXX. Ook TREPETSCHOV en SPASOV (1977) vonden een mozaïek-patroon bij karyotypering van een M.R.K. patiënte: 46,XX/45,X0, monosomie X in 65,9%.

BOUTROY et al. (1978) veronderstelden tenminste bij atypische vormen van het M.R.K. syndroom een genetische oorsprong. Zij demonstreerden een 20-jarige patiënte met het M.R.K. syndroom. De tubae waren afwezig en patiënte vertoonde kenmerken passend bij het syndroom van Ullrich-Noonan. SINGH et al. (1973) onderzochten de families van 15 patiënten met het M.R.K. syndroom. Een frequenter voorkomen van spontane abortus en een hogere frequentie van aangeboren afwijkingen werd in deze families geconstateerd.

Er zijn een aantal publicaties, die melding maken van het familiaal voorkomen van het M.R.K. syndroom. BOSTON (1907) beschreef 3 zusters met congenitale aplasie van de uterus en blind-eindigende vagina van 6-10 cm. Ook SPECKEN (1948/1949) en THOLEN (1950) vermeldten het M.R.K. syndroom bij respectievelijk 2 en 3 zusters. ANGER et al. (1966) beschreven 3 zusters met het M.R.K. syndroom; chromosomenonderzoek leverde geen afwijkingen op.

Drie patiënten met agenesie van de vagina in één familie werden door WINTER et al. (1968) beschreven. Een patiënte heeft een trisomie. (Zie ook Hoofdstuk III.3.)

JONES en MERMUT (1972) publiceerden de gegevens van 2 zusters, 20 en 21-jaar oud, beiden met het M.R.K. syndroom. Er is sprake van een normaal chromosomenpatroon, karyotypering 46,XX. Het familiaal voorkomen van het M.R.K. syndroom zou een aanwijzing kunnen zijn voor een zeldzaam autosomaal gen. Het is dan echter vreemd dat dit syndroom familiaal zo zeldzaam is. Zo vermeldde TURUNEN (1967), die 145 patiënten met het M.R.K. syndroom onder zijn controle had, dat er slechts 2 zusters in deze patiëntenpopulatie zijn.

Het discordant voorkomen van het syndroom bij identieke tweelingen pleit ook tegen een genetische oorsprong. Drie patiënten van respectievelijk 18, 25 en 31 jaar, die een normale monozygote tweelingzuster hebben, werden met het M.R.K. syndroom beschreven door LISCHKE et al. (1973).

Dat het identieke tweelingen betrof werd aannemelijk gemaakt met uitgebreid bloedgroeponderzoek. HEIDENREICH et al. (1977) rapporteerden 2 tweelingen, waarvan het monozygoot zijn met een waarschijnlijkheid van 99%, door middel van vergelijkend onderzoek van serumeiwitten, serumenzymen en erythrocyten, evenals antropologisch onderzoek, vaststaat. Bij deze tweelingen was er ook sprake van discordantie, d.w.z. één van de tweelingen had het M.R.K. syndroom. Bij de beschreven bovengenoemde casus was er geen sprake van consanguiniteit.

Discordantie voor het M.R.K. syndroom bij een identieke tweeling werd ook beschreven door REINDOLLAR et al. (1981). CRANE (1981) vermeldde het discordant voorkomen van het M.R.K. syndroom bij een identieke tweeling in haar patiëntenpopulatie.

SIMPSON en CHRISTAKOS (1969) concludeerden dat het buitengewoon onwaarschijnlijk is dat uterus anomalieën te verklaren zouden zijn door monofactoriële overerving, hoewel uitgebreid chromosomenonderzoek in de familie niet verricht werd. Echter het bestaan van een multifactoriële polygene dispositie kan niet worden uitgesloten.

Zij veronderstelden, dat de congenitale afwijking mogelijk de manifestatie is van een enkel ten gevolge van mutatie gewijzigd gen met wisselende expressiviteit. Evenals PAPP et al. (1970) meenden zij dat er waarschijnlijk sprake is van een pathogene teratogene factor ten tijde van de embryogenese.

Samengevat: verschillende pogingen zijn gedaan om een cytogenetische basis voor het M.R.K. syndroom te vinden. Alle zonder succes. Er zijn een aantal meldingen in de literatuur die zouden kunnen wijzen op een familiair voorkomen. De casus van aplasia vaginae bij monozygote tweelingen met een zuster zonder aplasia vaginae pleiten echter tegen een genetische etiologie.

Concluderend: chromosomenonderzoek met de heden beschikbare methodieken heeft geen zinvolle betekenis bij onderzoek van patiënten met het M.R.K. syndroom.

### THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN BIJ PATIËNTEN MET APLASIA VAGINAE

#### V.1. INLEIDING

In vrijwel alle publicaties wordt Realdus Columbus (niet te verwarren met Christopher, die een eeuw eerder zijn "ontdekking" deed) genoemd als degene die aplasia vaginae voor de eerste keer beschreef. A. de Haen, leerling van Boerhaave, zou als eerste een patiënte met aplasia vaginae geopereerd hebben. Dit is onjuist. Aetios beschreef en opereerde reeds in de 6e eeuw na Christus een patiënte met aplasia vaginae (GOLDWYN, 1977).

Er zijn vele mogelijkheden bekend voor de behandeling van aplasia vaginae. Dit zou er op kunnen wijzen, dat de ideale methode nog niet gevonden is, hetgeen zonder twijfel een kern van waarheid bevat, daar niet iedere vorm van therapie voor de individuele patiënte van toepassing kan zijn, respectievelijk geschikt is.

De meest bekende therapieën kunnen op de volgende wijze worden ingedeeld:

1. Operaties, die epithelisering nastreven zonder operatieve bekleding van het gedisseceerde cavum (bijvoorbeeld de methode Wharton).
2. Operaties met als doel epithelisering van het cavum met behulp van een transplantaat (bijvoorbeeld met een split-skin graft of peritoneum).
3. Ingrepen zonder het primaire doel van epithelisatie zoals bij colpopoiesis met een getransplanteerd darmsegment (bijvoorbeeld de methode Baldwin).

Een andere indeling is weergegeven in Tabel V. 1.-1.



TABEL V 1-1: Therapeutische mogelijkheden bij patiënten met het M.R.K. syndroom.

---

|                                         |                                                       |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| A. NIET OPERATIEF                       | (Frank, 1938)                                         |
| OPERATIEF - <i>zonder transplantaat</i> | (Wharton, 1938; Williams, 1964)                       |
| - <i>met transplantaat</i>              |                                                       |
| <br>B. TRANSPLANTAAT                    |                                                       |
| 1. Autotransplantaat: <i>Rectum</i>     | (Popov, 1910; Schubert, 1911)                         |
| <i>Dunne darm</i>                       | (Baldwin, 1907; Mori, 1909)                           |
| <i>Colon</i>                            | (Ruge, 1914; Kun, 1975)                               |
| <i>Gesteeld huidtr.</i>                 | (Graves, 1921; Frank & Geist, 1927)                   |
| <i>Vrij huidtranspl.</i>                | (Kirschner & Wagner, 1930; Mc Indoe & Banister, 1938) |
| <i>Peritoneum</i>                       | (Robert, 1955; Davydov & Zhvitiashvili, 1974)         |
| <br>2. Homotransplantaat: <i>Vagina</i> | (Mackenrodt, 1896; Papanicolaou, 1972)                |
| <i>Amnion</i>                           | (Brindeau, 1934; Burger, 1937)                        |
| <i>Vernix caseosa</i>                   | (Mönckeberg, 1949)                                    |

---

In de loop der jaren wisselden de behandelingsmethoden wat betreft de uitgebreidheid van de ingreep sterk. Toen er nog geen mogelijkheden bestonden van algehele anesthesie waren de ingrepen zeer eenvoudig en vaak tot mislukken gedoemd. Bij vooruitgang van de anesthesiologische en chirurgische mogelijkheden werden de operaties groter, maar ook de mortaliteit steeg. Daarna werden de operaties technisch gezien eenvoudiger, de mortaliteit verdween en de resultaten waren meer bevredigend. Op een aantal methoden zal uitvoeriger worden ingegaan.

## V.2. INDICATIES VOOR NEOVAGINA-PLASTIEK

De constructie van een neovagina was in het verleden geen vanzelfsprekende zaak. KELLY (1918) beweerde, dat het maken van een verbinding tussen rudimentaire organen en vulva met als doel intravaginale coïtus mogelijk te maken onjuist en nutteloos is, omdat dit cavum toch niet gehandhaafd kan worden.

Nog sterker drukte DENCKS (1932) zich uit: "Ehen werden geschlossen um Kinder zu zeugen, und für das Eheglück, dass sich auf einer künstlichen Vagina aufbaut, gebe ich keinen Pfifferling".

Dat er echter in het verleden operators waren, die een andere opvatting hadden, blijkt wel uit de publicaties.

De indicaties voor het verrichten van een colpopoiesis kunnen absoluut of relatief zijn. Wanneer er sprake is van een partieel M.R.K. syndroom (ZAROU et al., 1961, 1973; GEARY en WEED, 1973; GAGNAIRE en ROCHET, 1974; FARBER en MARCHANT, 1975, 1976; RICAUD-ROTHIOT, 1977) kan men te doen hebben met een functionele uterus. Er is dan geen afvloed mogelijk van menstratiebloed, tenslotte tot gevolg hebbend hematometra en hematosalpingen.

Er is dan een absolute en vitale indicatie voor het verrichten van een operatieve ingreep. Het doel is tweeledig.

Als eerste het opheffen van de klachten van patiënte door een verbinding te bewerkstelligen tussen het cavum uteri en (neo-) vagina en zo menstruele afvloed mogelijk te maken. Bovendien blijft er dan een weliswaar zeer geringe mogelijkheid tot pro-genituur bewaard. Slechts één graviditeit na een dergelijke ingreep werd beschreven door ZAROU et al. (1973).

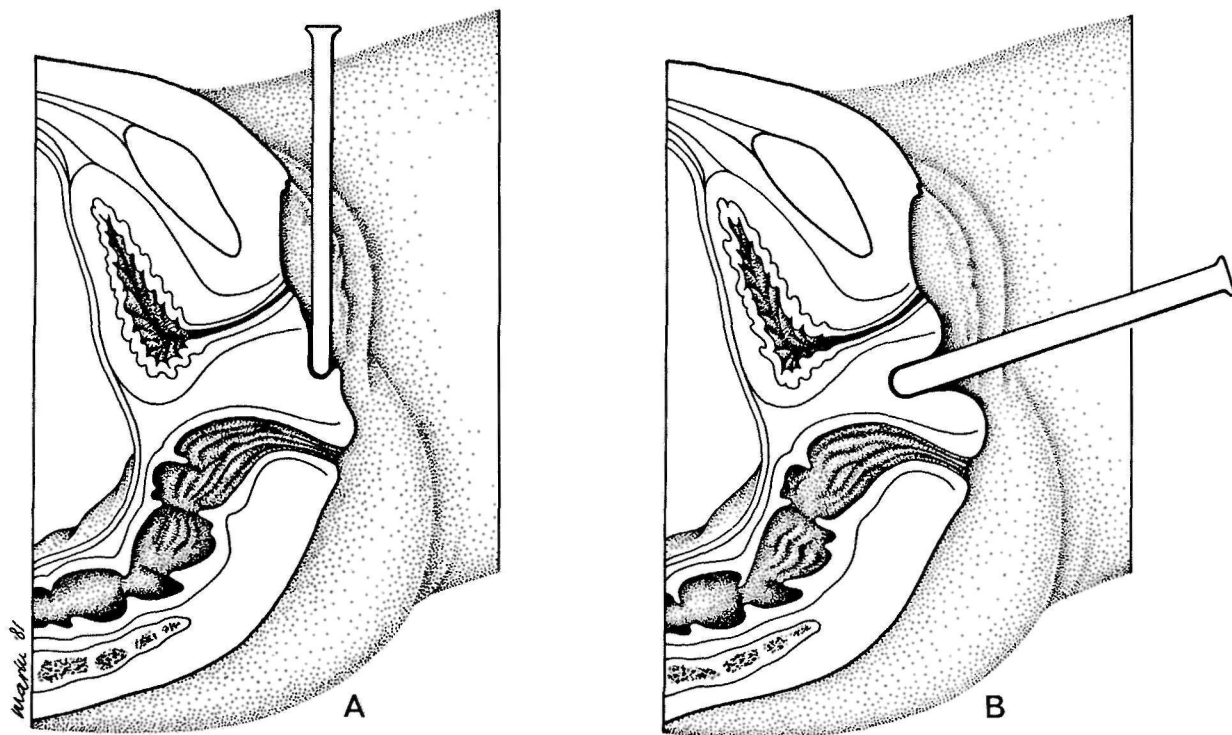
Wanneer een patiënte met het M.R.K. syndroom verzoekt om een neovagina-plastiek en het niet mogelijk is om op conservatieve wijze te komen tot een verdieping van de blind-eindigende vagina, spreken wij van een relatieve indicatie.

De indicatie hangt ten nauwste samen met het doel van de ingreep, namelijk het mogelijk maken van een (door de patiënte gewenst) sexueel leven, d.w.z. het creëren van een mogelijkheid tot vaginale coïtus, waarbij de anatomische en functionele verhoudingen zo min mogelijk verschillen van de normale situatie.

### V.3. BEHANDELINGSMIJZEN VAN APLASIA VAGINAE

#### V.3.1. IMPRESSIEMETHODE

Het is de verdienste van FRANK (1938), dat hij wees op de bekende mogelijkheid, dat door impressie bij patiënten met aplasia vaginae een zekere diepte van de blind-eindigende vagina te verkrijgen is. Deze methode wordt daarom ook naar hem genoemd. Zes patiënten behandelde hij op de volgende wijze ( Zie fig. V.3.1.-1.). Allereerst wordt patiënte geïnstrueerd hoe om te gaan met een pelotte. Met een niet te krachtige druk wordt drie maal daags een half uur gedurende 1 week impressie uitgeoefend ter plaatse van het centrum van het vestibulum vaginae met een pelotte van pyrexglas, diameter 0,8 cm. De druk wordt uitgeoefend in cranio-dorsale richting. Indien er sprake is van een



*Fig. V 3.1-1: Impressiemethode volgens Frank.*

*Druk wordt uitgeoefend in cranio-dorsale richting met een pelotte met geringe diameter (A). Indien een cavum gevormd is, wordt de richting van impressie veranderd. Daarbij wordt gebruik gemaakt van pelottes met een toenemende diameter (B).*

cavum met geringe diepte wordt de richting van impressie veranderd in de richting zoals de as van een normale vagina loopt. Dit moet twee maal daags worden gedaan. Na 2 tot 4 weken zal volgens de auteur veelal een diepte bereikt zijn van 7 cm. Hierna wordt de pelotte alleen 's nachts ingebracht en op zijn plaats gehouden door een T-verband. Na 6 tot 8 weken krijgt patiënte een pelotte van 7 cm en een diameter van 0,5 cm. Wanneer dit eenvoudig gaat, krijgt patiënte een pelotte met een diameter van 2 cm, totdat zich de mogelijkheid respectievelijk wenselijkheid voordoet van regelmatige cohabitatie.

#### METHODE FRANK (1938)

|              |   |              |            |         |           |
|--------------|---|--------------|------------|---------|-----------|
| Impressie    | : | cranio-dors. | craniaal   | =       | =         |
| Frequentie   | : | 3 x 1/2 u.   | 2 x 1/2 u. | nacht   | nacht     |
| Duur         | : | 1 wk.        | 2-4 wk.    | 6-8 wk. | -         |
| Diam.Pelotte | : | 0,8 cm       | =          | =       | 1,5-2,0cm |
| Resultaat    | : | 2 cm         | 7 cm       | =       | =         |

Op deze wijze behandelde Frank 6 patiënten waarbij zich één mislukking voordeed. De cranio-dorsale richting van impressie gedurende de eerste week is van belang om de meatus externus urethrae niet te laederen.

Bekend is dat op niet-instrumentele, doch "fysiologische" wijze de methode Frank door de partner werd toegepast (BRYAN et al., 1949; JACKSON, 1965; TREPETSCHOV en SPASOV, 1977).

D'ALBERTON en SANTI (1972) onderzochten 19 patiënten, waarvan 5 retrospectief, die cohabiteerden, en meldden dat na enige maanden de vagina een zodanige diepte had, dat vaginale coïtus bevredigend kon verlopen.

Dat de meatus externus urethrae op deze wijze gelaedeerd kan worden is niet ondenkbeeldig, gezien de meer dan 15 beschreven casus van urethrale coïtus. Zo demonstreerden TANEJA et al. (1973) een 22-jarige patiënte, waarbij de urethra voor ruim 3 vingers toegankelijk was. FALLS (1940) vond evenals BHONSALE (1956) bij een patiënte een urethra, die voor 2 vingers toegankelijk was. Ook SEIFERT et al. (1974) meldden urethrale coïtus bij 5 van 31 patiënten met het M.R.K. syndroom. Een patiënte van MASSON (1932) overleed aan een opstijgende urineweginfectie tengevolge van urethrale coïtus. BARROWS (1957) beschreef een 20 jarige patiënte met bevredigende urethrale coïtus. Een neovagina-plastiek was geweigerd. Dat coïtus-instructie nodig is toont ook een casus van CHARLEWOOD (1949). Zijn patiënte ontwikkelde postpartum een atresie van de vagina. Tien jaar later bleek de vagina nog atretisch, slechts toegankelijk voor een sonde, maar er bevond zich een "vagina" tussen commissura posterior en de anus met een diepte van 5 cm.

HOLMES en WILLIAMS (1940) waren de eersten die na Frank 2 patiënten publiceerden waarbij door middel van impressie een vagina gevormd werd met een diepte van 6-6,5 cm. Door WABREK et al. (1971) werden 3 patiënten beschreven waarbij na 10-16 weken slechts een resultaat werd verkregen van respectievelijk 3, 4 en 7 cm. WILLIAMS (1957) stelde dat de methode eenvoudig en simpel is, waardoor andere met name chirurgische technieken eigenlijk niet meer in aanmerking komen. Hij demonstreerde echter slechts 1 patiënte bij wie na 1,5 jaar als pover resultaat een vagina met een diepte van 5 cm verkregen werd.

De impressiemethode is nooit erg populair geweest, totdat BROADBENT en WOOLF (1976) de methode weer onder de aandacht brachten. Betere resultaten dan tevoren in de literatuur vermeld, gaf de behandeling volgens Frank door VAN DIJK (1979). Zeven patiënten, die slechts twee maal 15 minuten per dag impressie uitoefenden, verkregen binnen enige maanden een vagina van 8-10 cm. Dit betekent dus dat met minder impressie een beter resultaat verkregen zou worden. INGRAM (1981) verkreeg eveneens goede resultaten, na 4-6 maanden, bij 10 van de 12 patiënten met het M.R.K. syndroom. Hij had een variatie op de methode Frank waarbij de patiënte op een krukje zit, waarop een fietsenzadel gemonteerd is, gedurende tenminste 2 uur per dag.

De methode Frank heeft de volgende voordelen:

1. Het is een eenvoudige methode.
2. Wanneer de methode niet het gewenste resultaat heeft, is er slechts sprake van tijdverlies.
3. Ook leert patiënte om te gaan met een pelotte waardoor, indien niet voldoende diepte bereikt wordt, er een betere uitgangssituatie verkregen wordt voor een colpopoiesis.
4. Belangrijk is dat de patiënte zelf, zonder enige chirurgische interventie, haar vagina "maakt".

Nadelen verbonden aan de methode:

1. Ook bij goede coöperatie wordt niet altijd een uniform goed resultaat verkregen wat betreft de diepte van de vagina (COUNSELLER, 1948; McINDOE, 1950; TURUNEN, 1957; EVANS, 1978), tengevolge van uitzonderlijke stugheid van het spatium rectovesicale. Vanwege de in het algemeen matige resultaten zijn ook NARIK en ROSCHITZ (1955) en ANTOINE (1970) tegen de methode Frank.
2. Opgemerkt dient te worden, dat blijkens onze ervaring de psychische gesteldheid van patiënte niet steeds van dien aard is, dat patiënte tot deze methode te motiveren is. Deze psychische gesteldheid wordt voornamelijk bepaald door godsdienstige opvattingen en opvoeding. LANG (1980) en

MATTON (1980) stellen dat de methode Frank zelfs aanleiding kan geven tot psychische problemen.

De overeenkomst met chirurgische methoden is, dat het doel hetzelfde is. Echter chirurgische methoden starten meestal na de ingreep met een optimale diepte van de neovagina welke de patiënte moet trachten te consolideren; terwijl bij de methode Frank eerst nog de optimale toestand verkregen moet worden wat betreft de diepte van de vagina.

De methode VECCHIETTI (1974, 1980) is gebaseerd op hetzelfde principe als de methode Frank. Van abdominale zijde wordt geprepareerd tussen blaas en rectum. Een draadgeleider wordt tussen blaas en rectum ingebracht, uitkomend in het blind-eindigende vestibulum vaginae. Aan de draadgeleider worden de uiteinden van een niet-resorbeerbare draad aangebracht met aan de uiteinden een "olijf". Draad en draadgeleider worden in het abdomen getrokken en vervolgens extraperitoneaal buiten het abdomen gebracht. De draden worden bevestigd aan een retractor, die zich op de buik bevindt. Door dagelijks de retractor bij te stellen wordt een juiste druk van de "olijf" op de blind-eindigende vagina verkregen. Na 7-8 dagen bedraagt de diepte van de vagina 10-12 cm. De retractor en draad worden verwijderd, waarna nog gedurende korte tijd een pelotte gebruikt wordt. Ruim 300 patiënten werden door Vecchietti geopereerd. Als complicaties traden op: 1 x laesie van het rectum, 1 x perforatie van de blaas, 2 x fluxus van de vaginatop.

### V.3.2. EXTRACORPORELE VAGINA

In 1964 introduceerde WILLIAMS een techniek, die het best omschreven kan worden als vulvovagina-plastiek. Hij paste de ingreep voor de eerste maal toe bij een 36-jarige patiënte met een atretische vagina ten gevolge van een operatieve ingreep. De methode is buitengewoon eenvoudig en gaat als volgt: de labia majora worden geïnfiltreerd met een adrenaline-oplossing. De labia majora worden gepakt met Allis-klemmen en naar lateraal gebracht. Een U-vormige incisie wordt gelegd lopend over



de haarlijn en met het hoogste punt ter hoogte van de meatus externus urethrae en aan beide zijden ongeveer 4 cm lateraal ten opzichte van dit punt. De incisie wordt verdiept tot de bulbus spongiosus en de perineale spierweefsels. De binnenste wondranden van de labia majora worden in de mediaanlijn gehecht met chroomcatgut nr. 0, zodat de knopen in het lumen van het nieuwe kanaal komen te liggen. Hierna worden subcutane hechtingen gelegd en de buitenste huidlaag wordt met nylon-hechtingen gesloten (fig. V.3.2.-1.).

Op deze wijze wordt een buidelkje verkregen, door sommige tegenstanders van deze methode "kangaroo pouch" of "zwaluwnestje" genoemd.

Patiënte houdt gedurende een week bedrust en heeft een verblijfscatheter in. Na genezing van de wond worden pelottes met toenemende diameter gebruikt om een normaal kaliber te krijgen van de extracorporele vagina. Volgens de auteur waren bij patiënte geen problemen met de mictie of bij cohabitatatie.

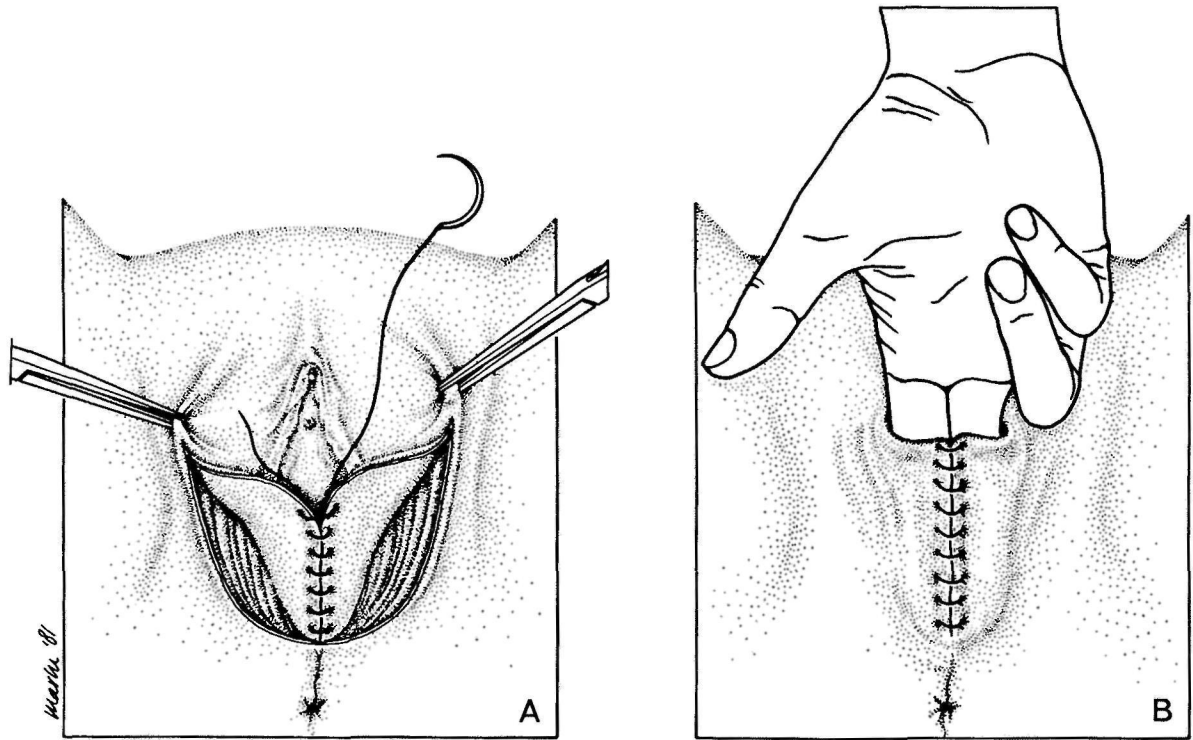
WILLIAMS (1970) meldde bevredigende resultaten bij 20 door hem geopereerde patiënten, waarvan 5 na radicale chirurgie.

WILLIAMS (1976) zegt van deze methode: "It is simple, it is safe and it works."

In Nederland toonde SIKKEL (1968) zich een voorstander van deze techniek. Hij liet het bovenste deel van de incisie uitkomen boven het ostium externum urethrae en slechts 1,5 cm lateraal hiervan.

DAY en STANHOPE (1977) waarschuwden ook dat, aangezien de patiënte in steensnedeligging ligt, de incisie hoger gelegd moet worden. Van HASPELS (1980) is nog een rapportage te verwachten van meer dan 50 patiënten op deze wijze geopereerd. CAPRARO en CAPRARO (1972) vermeldten dat de vaginale as na enige weken een normale richting had.

De zogenaamde Buffalo-modificatie werd beschreven door CAPRARO en GALLEG0 (1976). Het hoogste punt van de incisie komt bij deze modificatie lager uit dan oorspronkelijk door Williams beschreven, waardoor zich geen urine kan verzamelen in de extra-



*Fig. V 3.2-1: Vulvovagina-plastiek volgens Williams.  
 Nadat een U-vormige incisie over de labia majora is gelegd,  
 worden de binnenste wondranden van de labia majora in de  
 mediaanlijn gehecht (A).  
 De buitenste huidlaag is gesloten. Het eindresultaat is een  
 extracorporele vagina (B).*

corporele vagina. De incisie wordt bovendien meer naar mediaan gelegd, zodat het behaarde deel van de labia majora geen deel meer uitmaakt van de wand. Ook heeft de vulva bij deze techniek een meer normaal aspect. Echter op deze wijze is het kaliber minder en de neovagina heeft minder diepte.

Zij gebruikten pelottes met toenemende diameter en de richting van impressie werd evenals bij de methode Frank veranderd. Bij 13 patiënten, op deze wijze geopereerd, werd na enige weken de vagina normaal bevonden wat betreft diepte en richting.

Als postoperatieve adviezen is het zinvol het echtpaar mee te delen dat de as van de vagina veranderd is, haargroei in de neovagina mogelijk is en dat glijmiddelen bij cohabitatie noodzakelijk zijn.

Tegen deze methode toonden zich o.a. STABLER (1966) en SALVATORE en LODOVICCI (1978). Ook MAGRINA en MASTERSON (1981) meenden in een overzichtsartikel van vaginale reconstructie-technieken bij gynaecologisch-oncologische patiënten dat functionele resultaten niet bevredigend zijn.

Onze eigen ervaring strekt zich slechts uit tot 2 casus: een patiënte geopereerd in eigen regie en 1 patiënte verwezen door een gynaecoloog elders.

De nadelen verbonden aan de methode zijn de volgende: verkregen wordt een extracorporele vagina, een situatie die niet fysiologisch genoemd kan worden. Indien door impressie met pelottes of door cohabitatie een normale diepte en richting van de vagina verkregen wordt, zou dit ook mogelijk geweest zijn zonder enige operatieve ingreep, volgens Frank.

De methode Williams lijkt slechts dan een goede indicatie te hebben, indien de vagina afwezig of afunctioneel geworden is tengevolge van oncologische oorzaken en in dit verband plaatsgevonden therapeutische handelingen. Het voordeel van de vulvo-

vaginaplastiek volgens Williams is haar eenvoud.

Een eventueel recidief van carcinoom is geen absolute reden om de ingreep uit te stellen. DAY en STANHOPE (1977) opereerden 8 oncologische patiënten volgens de methode Williams, waarvan 7 met goed resultaat. Zij achtten het in sommige gevallen zinvol een opening te laten onder in de extracorporele vagina voor drainage en irrigatie.

### V.3.3. DISSECTIE ZONDER TRANSPLANTAAT

Colpopoiesis door dissectie zonder het gebruik van een transplantaat is een eenvoudige chirurgische behandeling van patiënten met aplasia vaginae. Een van de eersten die op deze wijze aplasia vaginae trachtte te behandelen was DUPUYTREN (1817). Het grote probleem bij deze ingreep is zoals bij de meeste vormen van colpopoiesis het optreden van verkorting en constrictie van de neovagina. Volgens SHEARES (1960) bevinden zich als gevolg van de operatie gelaedeerde bindweefselstrengen rond het gevormde cavum. De herstelfase veroorzaakt een gewijzigde verhouding van deze strengen, waardoor strictuurvorming optreedt. Om dit te voorkomen werd postoperatief door de verschillende operateurs een tampon, jodoform gaas of pelotte in de neovagina gebracht (zie ook V.4.).

In 1938 en 1940 beschreef WHARTON respectievelijk 4 en 12 patiënten waarbij een colpopoiesis verricht werd zonder transplantaat. Een goed resultaat, diepte 9 tot 13 cm, werd verkregen bij 73% van de patiënten. Hij gebruikte een pelotte van balsahout overtrokken met een condoom. De pelotte bleef postoperatief 3 weken in situ, waarna deze verschoond werd en vervolgens gedurende een maand gedragen. Daarna werd de pelotte 3 weken lang alleen 's nachts ingebracht. Na ongeveer 3 maanden zou de neovagina geheel geëpitheliseerd zijn.

VAN SANTE (1951) en BARROWS (1957) pasten deze methode toe bij respectievelijk 2 en 13 patiënten. De resultaten waren bevredigend. CALI en PRATT (1968) noemden deze techniek de Counsellor techniek en voerden deze operatie uit bij 25 patiënten. Bij een langdurige follow-up van 17 patiënten hadden 12 een optimale diepte van de neovagina.

Hoewel WHARTON in 1946 schreef voorstander geworden te zijn van colpopoiesis met Thiersch grafts, aangezien op die manier epithelisatie sneller plaats vindt, staat de colpopoiesis door middel van dissectie te boek als de methode Wharton.

MEIGS (1938) beschreef in hetzelfde jaar als Wharton zijn resultaten, echter Wharton had zijn eerste patiënte reeds in 1928 geopereerd. ROCHET en GAGNAIRE (1974) beschreven de resultaten bij 53 patiënten, verzameld uit de literatuur en eigen materiaal. Complicaties tengevolge van de ingreep traden volgens hen niet op. Een goed resultaat zou zijn verkregen bij 75% van de patiënten.

In de periode 1950-1965 behandelde KRÄUBIG (1966) 44 patiënten met aplasia vaginae, 26 volgens de methode Wharton. Postoperatief bestond de medicamenteuze behandeling uit Vit. A, antibiotica en hormonale therapie. De pelotte werd de eerste maanden continu gedragen. Bij 16 patiënten werd een goed resultaat verkregen.

SHEARES (1960) opereerde 18 patiënten met goed resultaat volgens de methode Wharton. Hij bracht 2 variaties aan op deze methode.

1. De rudimentaire vagina wordt geëxcideerd, terwijl het dorsale deel van de bekleding van de rudimentaire vagina aan het perineum verbonden blijft.
2. Het tunnelen wordt links en rechts naast de mediaanlijn gedaan. Er wordt gedilateerd tot Hegar 25, waarna het septum in de mediaanlijn gekliefd wordt. Wanneer de dissectie verricht is, wordt het gesteelde flapje in de neovagina vastgehecht.

Nabehandeling bestond uit pelotte-therapie. Aan het eind van de 3e postoperatieve maand werd cohabitatie toegestaan. Na de 6e maand speelt volgens de auteur (en die zelfde mening had McIndoe ook, zie V.3.5.2.) de constrictiefactor geen rol meer. De patiënten echter moesten nog wel 's nachts de pelotte inhouden en 2 maal daags dilateren.

CURTIS (1948) meende in een commentaar op een publicatie van COUNSELLER (1948) handelend over de constructie van een neovagina met Thiersch grafts, dat deze grafts niet nodig zijn. COUNSELLER (in een commentaar bij BARROWS, 1957), die ruime ervaring had met beide methoden koos in verband met het zijns inziens verminderd optreden van granulaties bij de methode Wharton, inderdaad later voor deze methode (zie V.3.5.2.). Terwijl WHARTON (1946) zelf later de methode McIndoe gaat toepassen!

De verklaring van het epithelisatieproces bij de methode Wharton is gebaseerd op de hypothese, dat het plaveiselepitheel van de introitus vaginae afkomstig van de sinus urogenitalis een grote proliferatieve capaciteit heeft. Wharton adviseerde dan ook geen eenvoudige dissectie te verrichten, wanneer er sprake is van een complete afwezigheid van elke aanduiding van vaginale bekleding ter plekke van het vestibulum.

Bovendien veronderstelde SHEARES (1960) als hypothese, dat wanneer epitheel-eilandjes in de wand van de neovagina liggen deze kunnen dienen als secundaire bronnen van plaveiselepitheel.

Dit zou dan een verklaring kunnen zijn voor de snelle epithelisatie van de neovagina. Gezien deze bevindingen pasten RATNAM en RAUFF (1980) de Sheares modificatie toe bij 25 patiënten met aplasia vaginae, bij 23 met goed resultaat. Twee patiënten weigerden een pelotte te dragen.

Concluderend kan worden gesteld, dat de ingreep relatief eenvoudig is. Een nadeel is, en dat wordt toch algemeen aanvaard, dat de epithelisatie, zonder transplantaat, langzamer verloopt. Bovendien is er een uitbundige vorming van granulatieweefsel.

#### V.3.4. INTESTINALE AUTOTRANSPLANTAAT

De vorming van een neovagina door gebruik te maken van een stuk van de tractus intestinalis wordt door het merendeel van de Angelsaksische auteurs verworpen. Dit lijkt veeleer op emotionele dan op rationele gronden te gebeuren. Tevens wordt er bij de beoordeling van de resultaten vaak geen onderscheid gemaakt tussen auto-transplantaten met delen van de dunne darm en delen van de dikke darm.

Bovendien moet men zich realiseren dat een aantal ingrepen werden verricht in een periode waarin geen antisepsis werd bedreven en er geen antibiotica waren. BRYAN et al. (1949) verwierpen colpopoiesis met intestinum op grond van een te hoge mortaliteit, m.n. in hun eigen patiëntenpopulatie, welke varieerde van 12 tot 28,6%. Andere auteurs (McINDOE en BANISTER, 1938; CALI en PRATT, 1968; KRENAR, 1972; ORTIZ-MONASTERIO et al., 1972 enz.) doen deze methode met een enkele opmerking af. Dat het afwijzen van deze methode niet altijd terecht is, moge blijken uit het volgende.

##### V.3.4.1. DUNNE DARM

BALDWIN suggereerde reeds in 1904 dunne darm te gebruiken voor colpopoiesis. Aangezien de patiënte, die hij beschreef weigerde de ingreep te ondergaan, kon hij pas in 1907 zijn eerste patiënte op deze wijze opereren. Dit was een patiënte waarvan de vagina geoblitereerd was na een forcipale extractie (BALDWIN, 1907). In dat zelfde jaar verrichtten HÄBERLIN (1907) en MORI (1909) eveneens hun eerste colpopoiesis met dunne darm. Bij deze methode wordt tussen blaas en rectum getunneld tot aan het cavum Douglasi. Door middel van laparotomie wordt 25 cm van het distale deel van het ileum met mesenteriale vaatvoorziening geïsoleerd. De continuïteit van de dunne darm wordt hersteld middels end-to-end of side-to-side anastomose. De vrijgemaakte

ileumlis, waarvan de uiteinden gesloten zijn, wordt na het openen van het peritoneum van het cavum Douglasi in de door dissectie verkregen holte getrokken. Het dubbelgeslagen ileum wordt vastgehecht aan de introitus, waarna de darm geopend wordt. De ileumlis ligt in een U-vorm, er is dus sprake van een dubbele vagina (fig. V.3.4.1.-1.). Na 2 weken wordt het septum gedestruëerd door er twee klemmen op te zetten (BALDWIN, 1907 en MASSON, 1932).

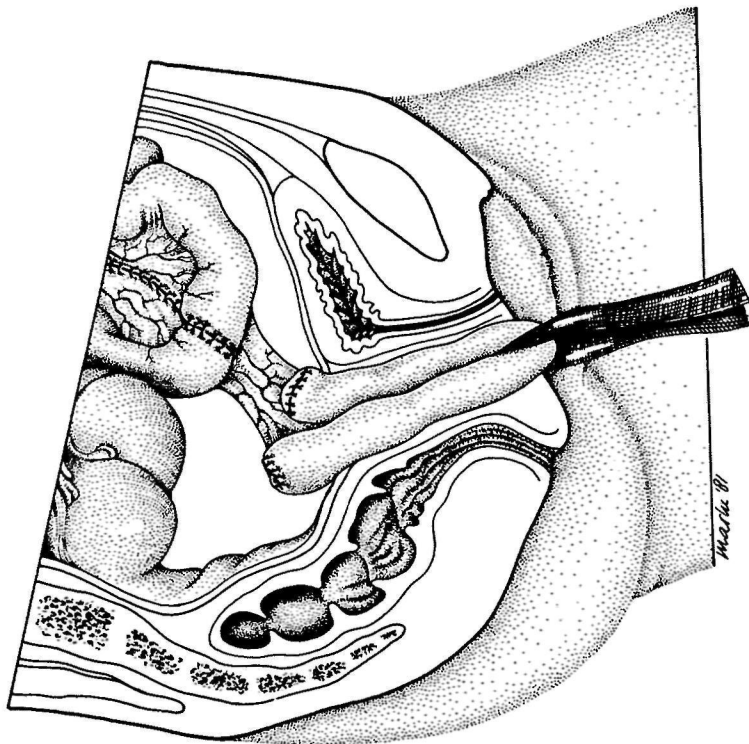
HÄBERLIN (1907) en MORI (1909) gebruikten een enkelloops ileum met een lengte van 8 tot 15 cm, afkomstig van het ileum op 20 cm afstand vanaf de valvula Bauhini. Deze variatie heeft twee voordelen. De zo gevormde neovagina is dieper en bovendien is er vanwege isoperistaltiek minder sprake van stasis van het darmsecrēt. De methode, beschreven door Baldwin echter, heeft het voordeel dat de spanningsverhouding ten opzichte van het peritoneum gunstiger is, waardoor er minder spanning op het mesenterium staat en daardoor minder kans op vascularisatiestoornissen van het transplantaat. Een ander voordeel is dat er minder kans op torsie aanwezig is.

RABINOWITCH (JUDIN, 1927) evalueerde 106 patiënten, geopereerd volgens de methode van Baldwin. 15 Patiënten (14,1%) bleken te zijn overleden tengevolge van complicaties. JUDIN (1927) opereerde zelf 6 patiënten onder spinale anesthesie. Bij 3 patiënten werd tussen blaas en rectum van abdominaal uit getunneld. Allen hadden klachten van peristaltische pijnen, overigens was er wel een bevredigend sexueel leven.

Vier patiënten hadden een overvloedige secretie van darmsappen. ALEXANDROV (1955) verzamelde uit de literatuur 474 Baldwin-operaties verricht door 201 operateurs, de mortaliteit bedroeg in deze studie 11,6%. De voornaamste oorzaak hiervan was peritonitis (36 patiënten). Vermeldenswaard is dat Baldwin zelf minder dan 5% mortaliteit had in zijn patiëntengroep.

Deze methode lijkt als voordeel te hebben dat de techniek eenvoudig is.





*Fig. V 3.4.1-1: Neovagina-plastiek volgens Baldwin. Een dubbelgeslagen dunne darmlis wordt in de door dissectie verkregen holte tussen blaas en rectum gebracht.*

De nadelen echter zijn groot:

1. Van alle neovagina-plastieken heeft deze methode de hoogste mortaliteit.
2. Tengevolge van de ruime, fermenten bevattende, secretie van darmsappen ontstaat niet te behandelen intertrigo (RUGE, 1932).
3. Soms is het mesenterium te kort. De dunne darm ligt relatief ver van het kleine bekken, waardoor er spanning komt op het mesenterium, vascularisatie-stoornissen veroorzakend, waardoor necrose van het transplantaat kan optreden.
4. Een mesenteriumstreng loopt door heel de buik, waardoor de kans op ileus verhoogd is.
5. Het kaliber van het ileum is eigenlijk onvoldoende voor een neovagina (CHAMPEAU en GAUTHE, 1963).
6. Bij mechanische prikkeling treedt er peristaltiek op.
7. Bovendien is de mucosa van de dunne darm zeer vulnerabel, zodat bloedverlies bij coïtus optreedt. (KUN, 1975)
8. Volgens PRATT (1972) neigt de getransplanteerde ileumlis tot prolabereren.

Gezien de hoge mortaliteit, hoewel deze thans geen rol van betekenis meer zou behoeven te spelen, zijn de hinderlijke bijverschijnselen intrinsiek aan deze techniek zodanig dat colpo-poesis met dunne darm verworpen moet worden.

WILFLINGSIEDER (1980) is een voorstander van het gebruik van de dunne darm als bekleding van een neovagina. Echter zijn methode, die hij voor de eerste keer in 1971 publiceerde, verschilt van de eerder genoemde technieken en kan beter een muscularis-mucosa graft genoemd worden. De variatie bestaat hierin dat na resectie van 20 cm dunne darm, met behoud van vascularisatie, deze van peritoneum ontdaan wordt. Na dissectie tussen blaas en rectum wordt het geresecteerde stuk dunne darm in het cavum gebracht. Overtollig darmweefsel wordt verwijderd. De graft wordt vastgehecht aan de introitus vaginae en aan de pelotte. Deze

pelotte is hol een heeft drainage mogelijkheden. De 10e dag na de ingreep wordt deze pelotte door een niet drainerende vervangen. De muscularis-mucosa graft werd bij 24 patiënten toegepast met een goed resultaat volgens WILFLINGSSEDER (1980). De afscheiding zou slechts enkele milliliters bedragen (pH 6,1 - 6,7).

#### V.3.4.2. RECTUM

In 1892 beval SNÉGUIREFF het rectum aan voor colpopoiesis. Deze methode heeft momenteel alleen nog historische betekenis. Hij noemde deze methode "restitutio vaginae per transplantationem ani et recti." Vier patiënten opereerde hij op deze wijze (JUDIN, 1927). Bij deze methode werd het os coccygis geresecteerd. Van de proximale stomp van het getranseceerde rectum werd een anus praeternaturalis gevormd. Deze werd zó tussen de musculus levator gehecht, dat gesproken werd van een sphincter tertius. De rectale stomp werd gesloten en na twee weken werd de anale ring geïncideerd tot aan het vestibulum vaginae en vervolgens werd het slijmvlies gehecht aan de voorste wand van het rectum. SHUBERT (1911), verwierp deze methode als onethisch en DÖDERLEIN (1921) als barbaars.

GERSUNY (1905) gebruikte het voorste deel van de ampulla recti, 3 x 10 cm, als bekleding van de voorzijde van de neovagina bij 3 patiënten met aplasia vaginae. De achterzijde werd gevormd door de wond van de gesloten ampulla recti en bij een patiënte door een Thiersch graft.

De follow-up is niet bekend.

Het rectum als geheel met behoud van de sphincter ani werd voor het eerst door POPOV (1910) gebruikt bij 5 patiënten en volgens de auteur met succes.

SCHUBERT (1911) gaf aan deze methode meer bekendheid en daarom

wordt het gebruik van rectum voor colpopoiesis de methode van Schubert genoemd.

Aanvankelijk werd hierbij het vestibulum in de lengterichting geïndiceerd; later werd, omdat men dacht zodoende stricturering te voorkomen, het vestibulum geëxcideerd. Vervolgens vorming van een tunnel tussen blaas en rectum, circumcisie van de anus en vrijprepareren van het slijmvlies van het anaalkanaal met intact laten van de sphincter. Hierna werd patiënte in zijligging gelegd en het os coccygis gereseceerd. Na mobilisatie van het rectum tot 12 cm boven de anus, ter hoogte van de omslagplooi van het peritoneum, werd het rectum afgeklemd en gekliefd. Het distale stuk van het vrijgeprepareerde rectum werd aan de introitus vaginae gehecht. Het proximale stuk van het rectum vastgehecht aan de anus.

STRASSMANN (DÖDERLEIN, 1921) bracht een variatie aan door bij het tunnellen tussen blaas en rectum, deze laatste niet geheel van de blaas los te prepareren. Het rectum werd 3 cm boven de anus doorgesneden en meteen vastgezet aan de introitus. Deze variatie was geen verbetering omdat er een verlies van diepte van de neovagina optrad van 3 cm. Er was sprake van een open rectum in het wondgebied. Bovendien werd een end-to-end anastomose zonder afklemmen van het rectum verricht.

De variatie van NAKAYAMA op de methode van Schubert werd beschreven door FUJIWARA (1977). Hierbij wordt abdominaal tweede van het achtergelegen rectale oppervlak vrijgeprepareerd van de bekkenwand. Het colon wordt tussen het rectum en sigmoid geamputeerd. Het geamputeerde colon wordt tijdelijk gesloten. Het onderste deel van het sigmoid wordt vrijgeprepareerd door longitudinale incisies in het peritoneum te leggen, aan beide zijden, parallel aan het sigmoid. Vervolgens wordt op gebruikelijke wijze getunneld tussen blaas en rectum. Het rectum wordt 3 cm boven de anus geamputeerd. Een end-to-end anastomose wordt gelegd tussen het distale stuk van het sigmoid en het anale deel van het rectum door dit te everteren en buiten de anus te brengen; het sigmoid wordt naar buiten getrokken door het

geëverteerde rectum. Het vrijgeprepareerde rectum wordt in de introitus gehecht en geopend. Enige hechtingen worden gelegd tussen de neovagina en het er omheenliggend weefsel.

Voordelen van het rectum voor colpopoiesis:

1. Er bestaat een grote gelijkenis tussen de neovagina en een normale vagina.
2. Pelotte-therapie is niet noodzakelijk.
3. Het is een retroperitoneale ingreep, behoudens de variatie van Strassmann en Nakayama.

Nadelen:

1. Er is sprake van een nog altijd hoge mortaliteit.

RABINOWITCH (JUDIN, 1927), vond bij 61 patiënten geopereerd volgens de methode Schubert een mortaliteit van 6,6%. In 1927 vond hij volgens KUN (1975) bij 114 patiënten een mortaliteit van 5,5%. TJEENK WILLINK (1931) vermeldde bij 75 patiënten een mortaliteit van 6,7%. MASSON (1932) had bij 95 patiënten letale complicaties gevonden in 3,2%. ALEXANDROV (1955) vond bij 257 patiënten een mortaliteit van 5%.

2. De kans op complicaties is groot (KRAATZ, 1952). Volgens RUGE (1914) bestaat het gevaar van functieverlies van de sphincter. Zo vond ALEXANDROV (1955) bij 39 van 257 patiënten incontinentia alvi. Ook is er frequent sprake van fistelvorming (RUGE, 1932).

Van stercorale fistels was in de eerder genoemde studie van ALEXANDROV sprake bij 16,3% van de patiënten. Ook bestaat er gevaar van loslating en necrose, aangezien het rectum geen mesenterium heeft; dit deed zich voor bij 6 patiënten.

3. De methode is gecompliceerd.
4. Er is overdadige muscuscusvorming in de neovagina.
5. De genitalia interna kunnen bij deze methode niet geïnspecteerd worden.
6. In verband met het verwijderen van het os coccygis bestaan er veel klachten en is er kans op osteomyelitis van het sacrum.

Met name gezien de mortaliteit en de frequent optredende complicaties moet deze methode verworpen worden.

#### V.3.4.3. COLON

In 1907 verrichtte WALLACE als eerste een colpopoiesis met behulp van colon (KUN, 1975). Met name in de Oostbloklanden mag de colpopoiesis met colon zich in een grote populariteit verheugen. Bij de meeste auteurs gaat de voorkeur in het bijzonder uit naar het gebruik van sigmoid en van een aantal naar coecum en colon ascendens.

De methoden, die gebruikt worden, verschillen opvallend bij verschillende operators en soms bij een en dezelfde operator. Van de voornaamste vertegenwoordigers zullen de methoden, resultaten en complicaties besproken worden. Tevoren moet worden opgemerkt, dat de desbetreffende publicaties niet alleen handelen over de behandeling van congenitale aplasia vaginae zoals dit past bij het M.R.K. syndroom. Hierin zijn ook resultaten verwerkt van colpopoiesis met colon bij pseudohermafroditisme en bij atresia vaginae ten gevolge van oncologische oorzaken.

RUGE (1914, 1932) en LANDOIS (1932) gebruikten het meest distale deel van het sigmoid voor colpopoiesis. Na het openen van het abdomen werd van abdominaal uit getunneld tussen blaas en rectum. Vervolgens werd een stuk sigmoid van 13-16 cm getranssecteerd met behoud van bloedvaten van het mesosigmoid. Herstel van het sigmoid vond plaats door middel van een end-to-end anastomose. Vaginaal werd het vestibulum vaginae geopend en het geïsoleerde stuk sigmoid doorgetrokken en vastgezet aan de introitus. Vóór het sluiten van het abdomen hechtte RUGE het getransplanteerde sigmoid met enige hechtingen vast aan het peritoneum van het cavum Douglasi.

FRANKENBERG (1930) legde bij 5 patiënten een neovagina-plastiek aan met sigmoid; bij 4 patiënten met succes. Hij disseceerde

het spatium vesico-rectale vanuit de blind-eindigende vagina. ALEXANDROV (1955) vond 44 patiënten in de literatuur die op deze wijze geopereerd waren. Eén patiënte overleed tengevolge van de ingreep. Bij 11 patiënten (25%) was er sprake van post-operatieve complicaties: 6 maal necrose van het transplantaat, 5 maal een stercorele fistel.

De verklaring voor deze complicaties werd gevonden in het feit, dat het distale deel van het sigmoid een kort mesenterium heeft. Hierdoor komt er eerder spanning op te staan met een verhoogde kans op vascularisatiestoornissen in het transplantaat. Ook is er een verhoogde kans op spanning op de anastomose. Dit kan ondervangen worden door mobilisering van rectum of sigmoid.

SCHMID (1952, 1956) gebruikte evenals RUGE het sigmoid voor colpopoiesis met de volgende variaties:

1. Herstel van continuïteit van de dikke darm door middel van side-to-side anastomose.
2. Het aanbrengen van een drain tussen de wand van de gedisseceerde holte en het transplantaat.

Vanaf 1935 heeft ALEXANDROV 275 patiënten met aplasia vaginae geopereerd volgens 3 verschillende methoden:

#### 1. Drie-fasen techniek

Dissectie van het septum vesico-rectale. Pfannenstiel-incisie, openen van het peritoneum pariëtale over een kleine afstand. Het sigmoid wordt opgezocht en een stuk sigmoid van 18-12 cm wordt geïsoleerd en getransseceerd met behoud van vascularisatie. End-to-end anastomose extraperitoneaal. Openen van het peritoneum van het cavum Douglasi, waarna de geïsoleerde sigmoidlis retroperitoneaal wordt gebracht. Hierna wordt het darmsegment naar vaginaal doorgetrokken, geopend en vastgezet aan de introitus.

## 2. Twee-fasen techniek

Pfannenstielincisie, en isoleren van sigmoidlis zoals boven beschreven. Preparerend tussen blaas en rectum wordt het peritoneum van het cavum Douglasi geopend en de geïsoleerde darmlis opgezocht. Verder zoals bij 1. beschreven.

## 3. Twee-fasen techniek

Dissectie tussen blaas en rectum, openen van het peritoneum van het cavum Douglasi waarna het sigmoid wordt opgezocht, vastgezet aan de introitus en geopend. Laparotomie doormiddel van Pfannenstielincisie en het openen van het peritoneum pariëtale over een grotere afstand dan bij 1. en 2. Het stuk sigmoid, dat in de tunnel getrokken is, wordt - zorgdragend voor een goede vascularisatie - getranssecteerd.

Een nadeel, dat aan alle drie de methoden kleeft, is dat er sprake is van een dubbelloopsvagina met daardoor meer kans op stasis van het darmsecreet en infectie. ALEXANDROV heeft van de operateurs, die colpopoiesis met colon verrichtten, het hoogste percentage complicaties. Zes patiënten (2,2%) overleden tengevolge van de complicaties.

Durante operatione trad 24 maal een rectumlaesie op en zes maal een blaaslaesie. Postoperatief kregen 29 patiënten (10,5%) stercorale fistels, zestien tengevolge van een lekkende anastomose.

De complicaties traden het meest op bij patiënten geopereerd volgens de methode 3.

Nadeel van het maken van een kleine opening in het peritoneum pariëtale is dat er geen goede inspectie mogelijkheid bestaat van de genitalia interna.

SCHMID (1952) achtte het extraperitoneaal aanleggen van de anastomose niet noodzakelijk, omdat de kans op peritonitis bij gezonde jonge vrouwen minimaal zou zijn.

GIGOVSKI (1955, 1968) verrichtte 220 maal een colpopoiesis met een sigmoid-transplantaat. Hij gebruikte een vrij kort



stuk sigmoid van 6-8 cm, vanzelfsprekend niet dubbelgeslagen. Hij ontwikkelde twee verschillende technieken. De eerste methode is hetzelfde als de methode 1. van Alexandrov, met uitzondering van het feit dat het peritoneum pariëtale over een normale afstand geopend wordt. Honderdtien patiënten werden op deze wijze geopereerd. Een zelfde aantal patiënten opereerde hij met een 2-fasen techniek.

Van abdominale zijde wordt getunneld tussen blaas en rectum. Een stuk sigmoid wordt geïsoleerd met behoud van vascularisatie. Dit stuk wordt in de tunnel gebracht, waarna sluiten van het peritoneum van het cavum Douglasi, zodanig dat er alleen nog een kleine opening voor het mesosigmoid blijft bestaan. Vervolgens end-to-end anastomose. Vaginaal wordt het vestibulum geopend en de sigmoidlis vastgehecht, geopend en aan de introitus vastgezet.

Nadeel van beide methoden is, dat de neovagina vrij kort is. Durante operatione werd in 3 gevallen het rectum gelaedeerd en bij 1 patiënte de blaas. Eén patiënte overleed tengevolge van complicaties voortvloeiend uit de gebruikte techniek.

Complicaties: eenmaal lekkende anastomose, viermaal postoperatief optredende stercoreale fistels, eenmaal een paraproctitis.

CHAMPEAU en GAUTHE (1963) brachten de volgende variatie aan. Zij prepareerden een stuk sigmoid vrij met behoud van het distale deel van het mesenterium. Op deze wijze is het technisch eenvoudiger om zonodig een langer stuk sigmoid te mobiliseren. Dit stuk sigmoid wordt antiperistaltisch in de tunnel tussen blaas en rectum gebracht. ROCHET et al. (1966) pasten deze methode bij 3 patiënten met succes toe.

Door NOVAK (1980) werd bij 70 patiënten met het M.R.K. syndroom en 37 patiënten met atresia vaginae, na een radicale hysterectomie, een colpopoiesis met het sigmoid verricht. (zie ook VI.2.) Eén patiënte overleed tengevolge van cardiale problematiek. Bij twee patiënten trad een necrose op van het sigmoid. De patiënten werden na 10 weken ontslagen en cohabitatie werd

na zes weken toegestaan. Het gebruik van een pelotte was overbodig.

Bij follow-up was er sprake van een neovagina van 12 cm of meer. Novak beschouwt de colpopoiesis met sigmoid als eenvoudig, minder gevaarlijk dan men veelal denkt en zeer effectief.

Uit de Westerse literatuur zijn de publicaties van PRATT 1961, 1972) en PRATT en SMITH (1966) bekend. Hij verichtte bij 18 patiënten, in leeftijd variërend tussen 12 - 31 jaar, met het M.R.K. syndroom een colpopoiesis met behulp van het sigmoid. De eerste maanden postoperatief werd de neovagina wekelijks geïrrigeerd met een azijn-water oplossing. Op den duur was er zo'n geringe secretie van darmsappen, dat het dragen van een maandverband niet meer noodzakelijk was.

Vijf patiënten geopereerd in verband met een benigne afwijking van de vagina en 26 patiënten met atresia vaginae als gevolg van therapie in het kader van de behandeling van een maligniteit van de genitalia ondergingen een colpopoiesis met behulp van een sigmoidsegment (VI.2.).

Van de laatste groep patiënten overleden er 8 binnen 18 maanden na de ingreep ten gevolge van metastasen.

OBER en MEINRENKEN, in "Allgemeine und speciële chirurgische Operationslehre" (1964) zijn grote voorstanders van een colpopoiesis met sigmoid bij patiënten met congenitale aplasia vaginae.

KUN (1975) ontwikkelde twee methoden voor colpopoiesis met colontransplantatie. Hij werkte met twee operatieteams, één vaginaal en één abdominaal. De patiënte ligt in steensnedeliggings-

1. Laparotomie geschiedt door middel van een mediane onderbuiksincisie, die reikt tot voorbij de navel. Het vaginale team excideert de rudimentaire vagina.

Kun vindt dit belangrijk gezien de nadruk die hij legt op de

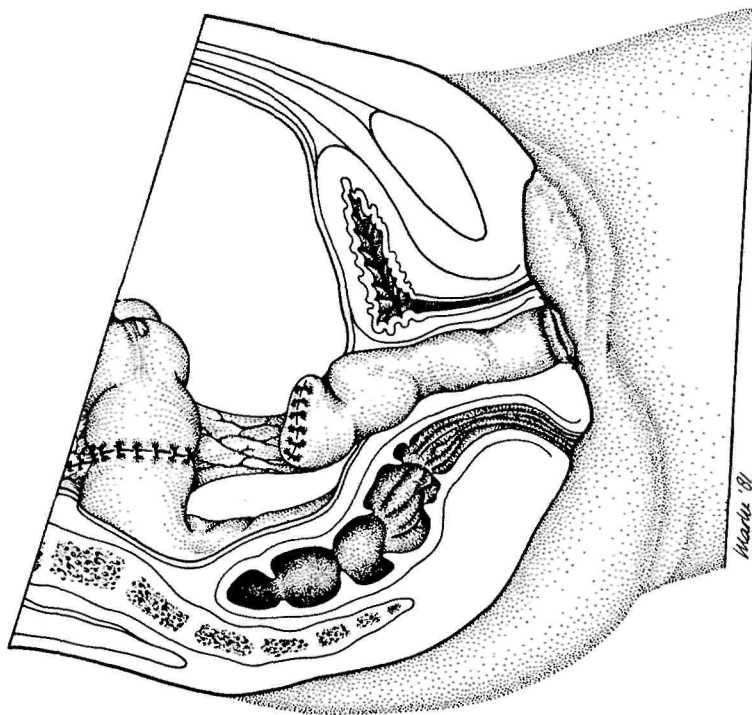
aanwezigheid van een ruime introitus. Een tunneltje van ten hoogste 2 cm wordt gemaakt. Voor de colpoptosis wordt een stuk sigmoid genomen van 15-20 cm lengte (fig. V.3.4.3.-1.). Dit stuk sigmoid wordt nog mobieler gemaakt door mobilisatie van het peritoneum van het mesosigmoid. Verdere mobilisatie is nog mogelijk door het phrenocolische ligament te klieven. Deze mobilisatie acht hij noodzakelijk om zonder spanning de anastomose aan te leggen.

Na isolatie en vrijprepareren van het sigmoid werd een end-to-end anastomose aangelegd. Deze anastomose werd bedekt met het mesenterium van het transplantaat of met het peritoneum van de achterzijde. Ook het distale stuk van de te transplanteren sigmoidlis werd met peritoneum bedekt.

2. In die gevallen, waarbij het sigmoid niet gebruikt kan worden, gaat de voorkeur van Kun uit naar coecum en colon ascens. Het nadeel van deze methode is, dat het een grote ingreep is (hemicolectomie). Hierbij moet ook een ruim stuk ileum (+ 30 cm) verwijderd worden omdat er anders necrose van dit deel van de tractus digestivus kan optreden. De vascularisatie van het distale deel van het ileum wordt namelijk verzorgd vanuit het arcadesysteem van het colon ascens. De ingreep heeft dezelfde voordelen als de eerste methode. Ook is de lengte voldoende, zodat er geen spanning op het mesenterium van het transplantaat en op de anastomose staat.

Volgens Kun is de mobilisatie eenvoudiger en minder gevaarlijk dan van het sigmoid. Bovendien bevat het colon ascens minder micro-organismen, die problemen zouden kunnen veroorzaken.

De kans op het ontstaan van een chronische ileitis, doordat de valvula Bauhini ook verwijderd wordt, wordt ondervangen door het maken van een verzonken anastomose. Ter voorkoming van het optreden van een ileus ten gevolge van parese of een lekkende anastomose legde de auteur bij zijn 38 patiënten een transcoecale ileostomie aan. Mortaliteit trad in zijn patiëntengroep niet op en de complicaties waren minimaal.



*Fig. V 3.4.3-1: Colpopoiesis met sigmoidtransplantaat.*

*De vrijgeprepareerde sigmoidlis is gebracht tussen blaas en rectum en vervolgens vastgezet aan de introitus vaginae.*

KUN (1975) verzamelde 44 publicaties van 50 operateurs, die bij 916 patiënten een colpoptosis met colon verichtten. Negen patiënten (1%) overleden ten gevolge van complicaties van de verrichte ingreep als zodanig. Zes van deze patiënten werden geopereerd door ALEXANDROV volgens de methode waarbij van vaginaal uit blind het sigmoid werd opgezocht.

De volgende conclusies mogen worden getrokken mede naar aanleiding van na-onderzoek:

1. Er is sprake van uitstekende functionele resultaten.
2. De ingreep, waarbij het colon gebruikt wordt geeft minder complicaties dan andere methoden waarbij intestinum wordt gebruikt.
3. Er is geen neiging tot obliteratie, zodat de pelotte-nabehandeling ook zonder cohabitatie, achterwege kan blijven.
4. Er loopt geen mesenteriale streng door het abdomen, zodat er geen kans op ileus is.
5. De mucosa is niet erg vulnerabel, waardoor geen bloedverlies optreedt bij coïtus.
6. Er is maar een geringe darmsecretie, bovendien geen aanleiding gevend tot eczeem.
7. Peristaltiek blijft zichtbaar in het transplantaat, maar geeft geen klachten bij de coïtus.
8. Het secretoire vocht van de dikke darm is alkalisch en niet spermicide, zodat deze methode bij een aanwezige functionele uterus voordelen heeft.

Drie nadelen zijn:

1. Het is een grote chirurgische ingreep.
2. De darmmucosa verandert niet in normale vagina-bekleding door of metaplasie of overgroei van het vagina-epitheel in het overgangsbied.
3. Complicaties van de ingreep zijn niet gering.

### V.3.5.HUIDTRANSPLANTAAT

Het gebruik van huidtransplantaten is in de Westelijke wereld het meest populair bij de behandeling van aplasia vaginae. Verschillende methoden en variaties worden hieronder beschreven.

#### V.3.5.1. GESTEELD HUIDTRANSPLANTAAT

Voor de bekleding van een neovagina werden als gesteelde huidtransplantaten gebruikt: de labia minora, majora, huid van het bovenbeen en perineum.

HEPPNER (1872) was de eerste die de labia minora als gesteeld transplantaat gebruikte om de neovagina te bedekken. CREDÉ (1884) bekleedde de wand van een stenotische vagina, na dissectie met een gesteelde huidlap van het labium majus. Nadeel van het gebruik van het labium majus is haargroei in de vagina. Labia werden als gesteeld transplantaat toegepast door: ABBE (1898), BECK (1900), JEWETT (1904), POZZI (1911), THOLEN (1950) EL TANNIR (1968) en ARIYATMITR et al. (1973).

Het is op deze wijze niet mogelijk een vagina te creëren met een voldoende diepte, zodat deze methode gecombineerd werd met een vulva-transplantaat (FLYNN en DUCKETT, 1936) of een gesteeld transplantaat van het perineum (BHONSALE, 1956).

GRAVES (1921) gebruikte de labia minora als gesteeld transplantaat, gecombineerd met gesteelde transplantaten van de bovenbenen en zonodig van de nates. FALLS (1940) maakte een circulaire incisie rond de rudimentaire vagina, diameter 2-3 cm, waarna de wondranden van dit schijfje werden vrijgeprepareerd. Dit schijfje werd, na stompe dissectie tussen blaas en rectum naar binnen geduwd met een pelotte. Aan deze schijf werden een 4-tal gesteelde transplantaten gehecht afkomstig van de vulva. Zes patiënten opereerde hij op deze wijze, 3 met goed resultaat. De epithelisatie van de niet bedekte gebieden van de neovagina zou slechts 2 weken in beslag nemen.

FRANK en GEIST (1927) ontwikkelden voor patiënten met aplasia vaginae een samengestelde gesteelde transplantatiemethode met een Wolfe graft van het bovenbeen, Deze methode werd door hen toegepast bij 4 patiënten. Een neovagina-plastiek op deze wijze verricht vergt 4 operatieve ingrepen bij een patiënte en 10 weken ziekenhuisopname. Ook FLYNN en DUCKETT (1936) en GRAD (1932) pasten deze 4-stage neovagina-plastiek bij een patiënte toe.

De methoden waarbij voor de constructie van een neovagina gebruik wordt gemaakt van een gesteeld huidtransplantaat zijn onbevredigend wat betreft het bereikte resultaat.

#### V.3.5.2. VRIJ HUIDTRANSPLANTAAT

De neovagina-plastiek, waarbij gebruik wordt gemaakt van de skin inlay graft is waarschijnlijk de meest toegepaste techniek voor de constructie van een neovagina. ULFELDER (1968) meende, dat "autologous thin skin graft is the procedure of choice in almost all situations".

Bij het vrije huidtransplantaat wordt onderscheid gemaakt tussen een Thiersch- of half thick skin graft (THIERSCH, 1886), waarbij enige lagen epitheel, de epidermis, wordt getransplanteerd en de split skin graft, waarbij de epidermis en een deel van de dermis, zonder haarfollikels maar met bloedvaatjes wordt getransplanteerd. Het is verwarrend dat de meeste publicaties op gynaecologisch terrein deze termen door elkaar gebruiken.

Een van de belangrijkste bijdragen op het gebied van de skin inlay graft werd geleverd door de Nederlander ESSER (1917), die deze methode toepaste bij oorlogsslachtoffers. Hij paste deze methode toe bij lesies in het mond-kaakgebied, waarbij mucosa verloren gegaan was. Hij werkte met een negatieve afdruk van de holte, die bekleed moest worden. Hierop werd het vrije huidtransplantaat gelaan, waarna de afdruk pas verwijderd mocht

worden, wanneer het schrompelingsproces afgelopen was. Hij benadrukte de noodzakelijkheid dat er overal een gelijke druk uitgeoefend moet worden op het transplantaat.

Het was ABBE (1898) die als eerste een Thiersch graft gebruikte voor de bekleding van een neovagina. BURIAN maakte in 1928 gebruik van een vrij huidtransplantaat, een full thickness graft, bij de behandeling van aplasia vaginae. Eerst in 1935 publiceerde hij deze gegevens. MÜLLER (1931) beschreef eveneens een casus, op dezelfde wijze behandeld.

KIRSCHNER en WAGNER (1930) gebruikten een Thiersch graft om een pelotte. Het resultaat was slecht in verband met constrictie van de neovagina. Zij wezen evenals POZZI (1911) op het probleem van obliteratie van de neovagina ten gevolge van constrictie van het transplantaat. Echter de pelotte werd slechts 12 dagen continu gedragen, waarna intermitterende dilatatie werd toegepast.

Ook in Nederland vond de methode beschreven door Kirschner en Wagner navolging door DE RAAD (1936, 1938) en SPECKEN (1948/1949).

Het gebruik van een vrij huidtransplantaat is terug te voeren op het gegeven uit de plastische chirurgie dat door transplantatie van de bovenste lagen van de dermis granulatie van open wonden kan worden verhinderd. De grote doorbraak van de skin inlay graft als behandeling van aplasia vaginae kwam naar aanleiding van de publicatie van McINDOE en BANISTER (1938), die hun eerste patiënte volgens dit principe opereerden in 1937. De grote verdienste van deze auteurs was, dat zij aangaven, dat een langdurige continue dilatatie van de neovagina noodzakelijk was, wanneer het transplantaat aangeslagen was, wil de ingreep succes hebben. Namelijk hoe dunner het transplantaat, hoe meer kans op constrictie hiervan, wat nog meer tot uiting zal komen op een concave oppervlakte, waar circumferentiële spanning ontbreekt. De contractiefase zou 3 à 6 maanden in beslag nemen.



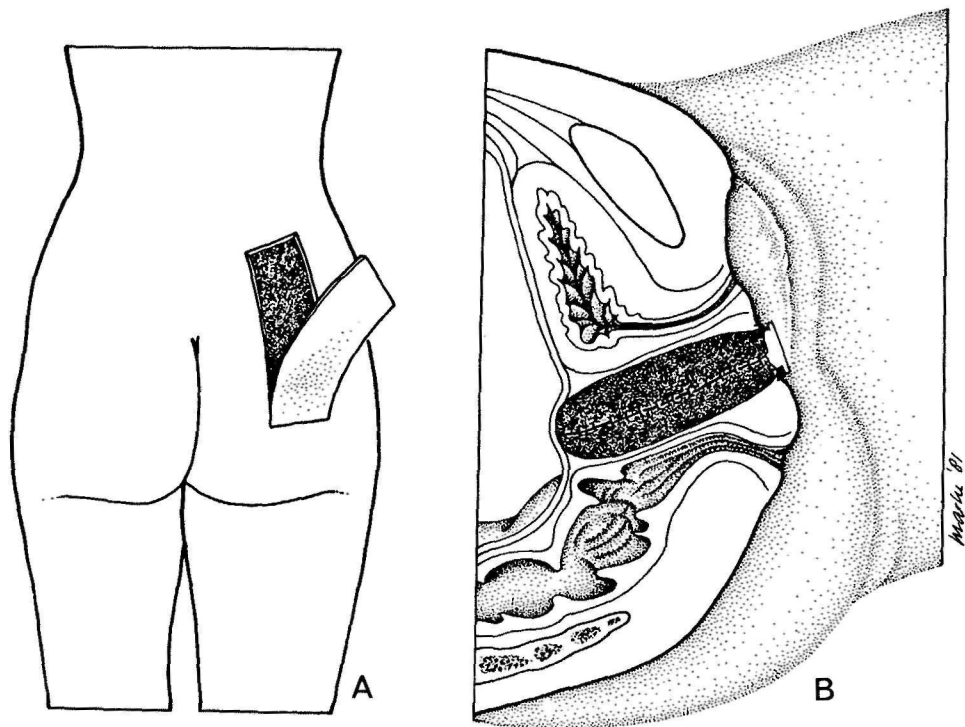
Volgens McINDOE (1950) kan het meeste succes bereikt worden, wanneer op de volgende punten gelet wordt:

1. De holte moet met zorg vrijgeprepareerd zijn. De wanden dienen glad en vitaal te zijn.
2. Er moet sprake zijn van een optimale hemostase en asepsis.
3. Het transplantaat moet met een gelijkmatige druk tegen het wondoppervlak van de holte gedruwd worden met nadruk op continue, niet intermitterende dilatatie (McINDOE, 1959).
4. Het transplantaat moet zo dun mogelijk zijn.

#### Beschrijving van de methode McIndoe

Uit de vrije hand of met behulp van een dermatoom wordt een stuk huid, Thiersch graft, uit één stuk, van het bovenbeen verwijderd met een afmeting van 26x6 cm. De incisie in het vestibulum vaginae wordt vertikaal gelegd, 2 cm vanaf de meatus externus urethrae tot 2,5 cm vanaf de anus. Een sonde wordt in de urethra gebracht, waarna scherp en voornamelijk stomp tot het cavum Douglasi wordt geprepareerd. Het transplantaat wordt zorgvuldig gedrapeerd over een acryl pelotte, waarop mastisol gesmeerd is. Daarna wordt de pelotte in positie gebracht (fig.V.3.5.2.-1). De labia minora worden in de lengterichting gespleten en over het onderste deel van de pelotte gehecht, het bovenste deel wordt vrijgelaten ter drainage. Als regel blijft de pelotte 6 maanden in situ; na verwijdering van de pelotte wordt eventueel aanwezig granulatieweefsel behandeld. Pelottenabehandeling vindt hierna nog gedurende 3 maanden plaats. SIMMONS (1959) maakte melding van toch nog 19 expulsies van pelottes bij 109 neovagina-plastieken volgens McIndoe, waarvoor reoperatie noodzakelijk was.

De bovenbeschreven methode wordt de vagina-plastiek volgens McIndoe genoemd. Abbe was de eerste, die deze techniek toepaste, daarom wordt deze methode ook vermeld als neovagina-plastiek volgens Abbe-McIndoe. Aangezien Banister ook medeauteur was in 1938 wordt het ook wel de McIndoe-Banister opera-



*Fig. V 3.5.2-1: Neovagina-plastiek volgens Mc Indoe.  
 Prepareren van de Thiersch graft (A).  
 De pelotte, waarop het vrije huidtransplan-  
 taat gefixeerd is, in situ (B).*

tie genoemd. Volgens JACKSON (1965) zijn de meeste patiënten door McIndoe en Read geopereerd. Vandaar vagina-plastiek volgens McIndoe-Read. COUNSELLER (1938) bracht enige variaties aan, daarom wordt de ingreep ook wel vagina-plastiek volgens McIndoe-Counsellor genoemd. (PAGE en OWSLEY, 1969).

Om alle verwarring te vermijden is het aanbevelenswaard om de vagina-plastiek met een Thiersch inlay graft de methode McIndoe te noemen.

Meerdere variaties werden toegepast op de methode McIndoe:

1. WHARTON (1950) hechtte het distale deel van het transplantaat aan de wondrand van het vestibulum. Hij maakte bovendien het proximale deel van de pelotte breder dan het distale deel. Hij gebruikte een pelotte van het lichte balsa hout.
2. RIVA en HARDING (1954) maakten een H-vormige incisie; ORTIZ-MONASTERIO et al. (1972) een omgekeerde Y incisie.
3. POLYCRATIS (1957) bracht het transplantaat over een proctoscoop gespannen in en gebruikte geen pelotte maar een gynaecologische tampon met xeroformzalf ter voorkoming van infecties. De 8e postoperatieve dag werd de tampon verwijderd, waarna gedurende 3 maanden een lichte metalen pelotte werd gedragen.
4. PAGE en OWSLEY (1969) en MATTON (1980) namen de graft van de gluteale regio ("cosmetically silent area"). Op deze wijze is er minder kans op haargroei in de neovagina.
5. Om de introitus wijder te maken en om expulsie van de pelotte te vermijden spleet LOUROS (1953) de levatoren. Deze variatie werd ook toegepast door BRUCK et al. (1971), SALVATORE en LODOVICCI (1978) en EVANS (1978).
6. COUNSELLER en DAVIS (1968) adviseerden een gecombineerde abdomino-perineale benadering bij de vagina-plastiek volgens McIndoe. Op deze wijze kon een langere neovagina worden gerealiseerd. Het transplantaat werd vastgehecht aan het peritoneale defect.

7. LANG et al. (1973) introduceerden de mesh graft bij de behandeling van aplasia vaginae. De mesh graft is met name voor de behandeling van grote brandwonden door TANNER et al. (1964) ontwikkeld. De open ruimten in de graft worden binnen 10 dagen geëpitheliseerd. De mesh graft werd het eerst beschreven door LANZ (1908). In tegenstelling tot de gewone split skin graft bestaat er een geringere kans op loslaten als gevolg van hematoomvorming of infectie. Door gebruik te maken van een mesh graft ontstaat er een expansiefactor van 3:1. Volgens LANG et al. (1973) heeft het gebruik van een mesh graft de volgende voordelen: door het doorsnijden van de contractiele elementen zou er minder tendens bestaan tot schrompeling van het transplantaat. Bovendien is er minder weefsel nodig voor de bekleding van de neovagina en bestaat er een goede afvoer mogelijkheid van exsudaat. Ook WILFLINGSIEDER (1980) past deze techniek toe.
8. Na dissectie tussen blaas en rectum bracht STABLER (1966) een pelotte in zonder transplantaat. Drie dagen na deze operatie werd de pelotte verwijderd en het transplantaat gesneden en gefixeerd op een pelotte, daarna ingevoerd in de gedisseceerde holte. Het voordeel is dat in de 3 dagen tussen de operaties het cavum zich gemodelleerd heeft naar de pelotte.
- 9 BRUCK et al. (1971) pasten bij 24 patiënten (19 M.R.K.) met succes het omgekeerde dermistransplantaat toe. Van beide bovenbenen werd een van epitheel ontdaan transplantaat tot op de fascie genomen. Dit transplantaat werd van vetweefsel ontdaan en met de gedeepitheliseerde zijde naar buiten om een pelotte in het gedisseceerde cavum gevoerd.

De complicaties die optreden bij de neovagina-plastiek volgens McIndoe zijn dezelfde als bij andere vagina-plastieken waarbij chirurgisch een holte wordt gevormd tussen urethra - blaas en rectum. Urethro-vaginale, vesico-vaginale en recto-vaginale fistels kunnen optreden tijdens of na de operatie.

In dit verband wezen BRUCK et al. (1976), GARCIA en JONES

(1977), KUNZ en SCHREINER (1978) en JONES en BARAMKI (1978) erop dat het gebruik van een suprapubische blaascatheter zinvol kan zijn om de kans op het ontstaan van urethro-vaginale fistels te verkleinen. Ook het mogelijk voorkomen van necrose van het ostium externum urethrae kan geschieden door het gebruik van een suprapubische blaascatheter (LANG, 1980; JONES en ANDREWS, 1981).

Fistels kunnen optreden tengevolge van hoge druk door bijvoorbeeld pelotte, hematoom of infectie in het operatiegebied, waardoor het weefsel necrotisch wordt. KOENS (1963) daarentegen meende dat fistels niet kunnen ontstaan door druk van de pelotte maar optreden door soms minimale lesies van de muscularis durante operatione, maar dan niet als zodanig herkend worden.

In tabel V.3.5.2.-1. staan de resultaten en complicaties van de neovagina-plastiek met de Thiersch graft beschreven. Een aantal malen werd naast de methode volgens McIndoe ook een andere techniek toegepast. Soms wordt in de publicaties bij de vermelding van de complicaties en follow-up geen onderscheid tussen de verschillende methoden gemaakt. Er bestaat geen uniformiteit met betrekking tot de beoordeling van het postoperatieve resultaat. Ook zijn de tijdstippen waarop het follow-up onderzoek plaatsvond niet gelijk. Daarnaast overlappen verschillende publicaties elkaar aangezien zij uit dezelfde kliniek stammen. Het betreft bijna altijd patiënten met congenitale aplasia vaginae.

Opvallend is dat slechts weinig publicaties erop wijzen dat er postoperatief sprake kan zijn van uitgebreide granulatievorming. GARCIA en JONES (1977) maken daarentegen duidelijk melding hiervan bij 12 van de 44 geopereerde patiënten. Ook EVANS (1978) wees op dit probleem. Helaas werden goede bevindingen in het begin van de follow-up later niet altijd geverifieerd. Een van de publicaties die hierop wijst is die van CALI en PRATT (1968), waarin de resultaten vermeld worden van 71 pa-

TABEL V 3.5.2-1: Resultaten en complicaties bij patiënten geopereerd volgens *Mc Indoe*

| <i>Auteur</i>               | <i>Operatie</i>                     | <i>Patiënten(n)</i>                | <i>Complicaties</i>                                                           | <i>Follow-up</i>                                                                                          |
|-----------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Bryan et al.,<br>1949.   | McIndoe                             | 70                                 | 1 R.V.F.* geopereerd                                                          | 66<br>15 (22,7%) minder goed                                                                              |
| 2. Bryans, 1981             | 10 McIndoe                          | 15<br>(5 pseudoh.)                 | -                                                                             | 10 (67 %) bevredigend sexueel<br>leven                                                                    |
| 3. Cali & Pratt,<br>1968.   | 123 McIndoe prim.<br>8 McIndoe sec. | 131                                | 2 R.V.F.<br>1 V.V.F. <sup>x</sup><br>1 fluxus<br>1 verlies graft<br>1 prolaps | 30 (23 %) complete mislukking<br>31 (24 %) partiële mislukking<br>118 (90 %) bevredigend sexueel<br>leven |
| 4. Counseller,<br>1948.     | McIndoe                             | 70                                 | 1 verlies graft                                                               | 55 (78,6%) voortreffelijk<br>5 ( 7,1%) mislukt                                                            |
| 5. Evans, 1967.             | 77 McIndoe<br><br>23 Wharton        | 100<br><br>(niet alleen<br>M.R.K.) | 3 R.V.F.<br><br>2 V.V.F.<br><br>1 U.V.F. <sup>o</sup><br>4 fluxus             | 75 % goed; bevredigend<br>sexueel leven<br>13 % redelijk                                                  |
| 6. Fára et al.,<br>1972.    | McIndoe                             | 34                                 | 1 R.V.F. geopereerd<br>1 V.V.F. geopereerd<br>2 U.V.F. geopereerd             | +100 % algemeen bevredigend                                                                               |
| 7. Garcia & Jones,<br>1977. | McIndoe                             | 44                                 | 1 R.V.F. sp. herstel                                                          | 32 (73 %) 100% aanslaan<br>9 (20 %) 90% aanslaan                                                          |
| 8. Jackson, 1965.           | McIndoe                             | 128                                | 9 R.V.F.<br>2 U.V.F. 1 sp.herstel<br>2 fluxus<br>5 second graft               | 108 (84 %) anatomisch goed tot<br>bevredigend                                                             |

| <i>Auteur</i>                         | <i>Operatie</i> | <i>Patiënten(n)</i>                   | <i>Complicaties</i>                                                                                                             | <i>Follow-up</i>                                                                        |
|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 9. Jones & Baramki,<br>1978.          | McIndoe         | 150                                   | 3 R.V.F.<br>2 gedeeltelijk necrose<br>2 failures                                                                                | +100 % algemeen bevredigend                                                             |
| 10. Koens, 1963.                      | McIndoe         | 21                                    | 1 R.V.F. geopereerd<br>1 U.V.F.                                                                                                 | 16 ( 76 %) bevredigend sexueel<br>leven                                                 |
| 11. Kunz & Schreiner,<br>1978.        | McIndoe         | 24                                    | 2 U.V.F. sp.herstel<br>1 V.V.F. sp.herstel<br>1 R.V.F. geopereerd<br>1 fluxus<br>1 transperiton.perfor.<br>(pelotte geforceerd) | 24 (100 %) 7-11 cm<br>22 ( 92 %) bevredigend sexueel<br>leven                           |
| 12. McIndoe, 1950.                    | McIndoe         | 58                                    | 2 R.V.F. sp.herstel                                                                                                             | 50 ( 86 %) 13 cm en normaal<br>sexueel leven<br>3 ( 5 %) mislukt                        |
| 13. McIndoe, 1959.                    | McIndoe         | 105                                   | ?                                                                                                                               | 100 ( 95 %) goed tot bevredigend<br>resultaat                                           |
| 14. Miller & Stout,<br>1957.          | McIndoe         | 46<br>(1 vulvaca.,<br>1 colpocleisis) | 1 U.V.F.<br>2 R.V.F.<br>1 fluxus postoperat.                                                                                    | 37 ( 80 %)<br>22 ( 47 %) gehuwd<br>20 ( 90 %) bevredigend                               |
| 15. Ortiz-Monasterio<br>et al., 1972. | McIndoe         | 21<br>(1 pseudoh.)                    | 1 R.V.F. geopereerd<br>1 loslaten van graft                                                                                     | 1 mislukt<br>19 ( 90 %) sexueel leven<br>bevredigend                                    |
| 16. Page & Owsley,<br>1969.           | McIndoe         | 21<br>(1 pseudoh.)                    | 1 R.V.F. geopereerd                                                                                                             | 17 ( 81 %) goed anatomisch<br>12 cohabitatie<br>11 ( 91 %) bevredigend sexueel<br>leven |

| <i>Auteur</i>              | <i>Operatie</i> | <i>Patiënten(n)</i> | <i>Complicaties</i>                                                                                | <i>Follow-up</i>                                                                                                                                                |
|----------------------------|-----------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17. Pratt et al.,<br>1977. | McIndoe         | 44                  | 1 R.V.F. geopereerd                                                                                | 36 ( 82 %) 90% of meer<br>aangeslagen<br>6 ( 14 %) 75-90% aangeslagen<br>41 cohabitatie<br>31 ( 76 %) bevredigend sexueel<br>leven<br>5 ( 12 %) korter geworden |
| 18. Simmons, 1959.         | McIndoe         | 101<br>(85 M.R.K.)  | 1 U.V.F. geopereerd<br>4 R.V.F. sp.herstel<br>2 fluxus<br>19 reoperatie i.v.m.<br>expulsie pelotte | 94 ( 93 %) goed<br>7 ( 7 %) mislukt                                                                                                                             |
| 19. Turunen, 1957.         | McIndoe         | 46                  | 3 R.V.F. sp.herstel                                                                                | 34 ( 74 %) anatomisch goed                                                                                                                                      |

---

‡ R.V.F. = recto-vaginale fistel

x V.V.F. = vesico-vaginale fistel

° U.V.F. = urethro-vaginale fistel

*De volgende publicaties overlappen elkaar gedeeltelijk:*

1, 3, 4 en 17.

8, 12, 13 en 18.

5 en 14.

7 en 9.



tiënten met een follow-up van meer dan 10 jaar. Bij 68% van de patiënten bleek er sprake te zijn van een stenose, waarvan 13 (18%) patiënten een complete stenose hadden. Overigens zou het merendeel, ook waarbij er sprake was van stenose, een bevredigend sexueel leven hebben gehad.

De grootste series patiënten met de langste follow-up periode komen uit de klinieken waar McIndoe en Counseller gewerkt hebben. Opmerkelijk in dit verband is de publicatie van BRYAN et al. (waaronder Counseller) (1949). Zij beschreven 100 geopereerde patiënten, waarvan 70 volgens de methode McIndoe. Over het algemeen zijn de auteurs tevreden met de resultaten, maar het gebruik van skin grafts achtten zij niet onmisbaar. Ter ondersteuning van deze opvatting vermeldde zij optimale resultaten bij 14 patiënten waarbij een neovagina verkregen werd uitsluitend doormiddel van dissectie en secundaire epithelisatie. (zie V.3.3.)

Concluderend kan desalniettemin gesteld worden dat de neovagina-plastiek volgens McIndoe in de Westelijke wereld de meest toegepaste operatieve therapie is bij patiënten met het M.R.K. syndroom.

De methode is relatief eenvoudig en vindt extraperitoneaal plaats. Er is geen sprake van mortaliteit. De functionele resultaten zijn over het algemeen genomen goed, hoewel er aanwijzingen zijn voor de mogelijkheid dat er na enige jaren problemen kunnen optreden bij het handhaven van een optimale diepte van de neovagina. Dat een huidtransplantaat, gebruikt als bekleding van een neovagina, minder goed "aanslaat" als een uitwendig huidtransplantaat hangt volgens WARREN (1952) samen met het feit, dat het moeilijker is om een complete hemostase te verkrijgen. Bovendien zou er een excessieve vochtuitscheiding zijn tussen transplantaat en prothese (STOECKEL, 1932; WARREN, 1952). Volgens COUNSELLER en FLOR (1957) zijn bloedingen en het

gebruik van een starre pelotte de oorzaak van mislukkingen bij het gebruik van huidtransplantaten als bekleding van de neovagina.

#### V.3.6. PERITONEUM

Door de Russische gynaecoloog OTT werd in 1897 voor het eerst gesuggereerd de neovagina te bekleden met peritoneum door verplaatsing uit het kleine bekken verkregen (DAVYDOV , 1977). Het resultaat van de door OTT uitgevoerde ingreep is onbekend. KSIDO beschreef in 1933 ook een colpopoiesis met peritoneum bij een 21-jarige vrouw met testiculaire feminisatie (ROTHMAN, 1972). GLOWINSKI (1937) demonstreerde in juli 1937 op het 15e Congres van Poolse artsen een 33-jarige vrouw bij wie hij een neovagina construeerde volgens zijn "eigen" methode met peritoneum van het cavum Douglasi. Uit de beschrijving blijkt het een patiënte te zijn met het M.R.K. syndroom. Hij liet postoperatief gedurende vier dagen een tampon achter in de neovagina. Deze neovagina werd regelmatig gespoeld met fysiologisch zout. Ook vond systematische dilatatie plaats. Na vier jaar had de neovagina een diepte van 7,5 cm. Het seksuele leven werd als bevredigend aangemerkt.

STOECKEL (1912, 1919) verrichtte in 1909 een colpopoiesis met behulp van peritoneum bij een 23-jarige vrouw. Hij wees op de problemen die kunnen optreden: verkleving en schrompeling van de neovagina. Hij pleitte voor het verrichten van een laparotomie bij patiënten met een aplasia vaginae om een indruk te krijgen van de genitalia interna. Opvallend is dat STOECKEL het peritoneum van de vaginatop niet sloot, zodat er een tijdelijke open verbinding bestond tussen neovagina en de buikholtte. De neovagina werd gedurende 4 weken getamponeerd met een gaas, dat gedrenkt was in kamferolie. Een recto-neovaginale fistel ontstond bij toucher, waarna geen dilatatie meer plaats vond. Het resultaat was een neovagina met slechts een diepte van 4 cm. Hij wees de colpopoiesis met peritoneum af omdat hij meende

"dat peritonealisering -evenals het gebruik van huidtransplantaat- schrompeling en verkleving niet verhindert".

Steunend op deze publicatie raadde ook DÖDERLEIN (1921) deze methode af in "Operative Gynäkologie".

BERGER en EDUAH (1978) vonden dat de verklevingstendens van het peritoneum pleitte tegen het gebruik van peritoneum bij de constructie van een neovagina.

In de Franse literatuur zijn casuïstische mededelingen van colpopoiesis met peritoneum verschenen van de hand van o.a. BLOCH (1949), BLOCH et al. (1961) en ROBERT (1955) met goede resultaten.

Het gebruik van peritoneum is volgens LANG (1976) gebaseerd op het principe dat peritoneum als matrix dient voor het ingroeïende plaveiselepitheel. YENEN (1957) beschreef 18 patiënten met het M.R.K. syndroom. Bij 7 patiënten werd een neovagina geconstrueerd en in één geval werd de neovagina met peritoneum bekleed. Het beste resultaat werd bij deze patiënte verkregen.

Nadat DAVYDOV in 1969 op het wereldcongres te Moskou gerapporteerd had over 30 patiënten waarbij een colpopoiesis met peritoneum verricht was, verschenen er in de Westerse gynaecologische literatuur meer publicaties over deze methode. Sindsdien wordt de colpopoiesis met behulp van peritoneum de methode Davydov genoemd.

#### Oorspronkelijke beschrijving van de two-stage methode

Getunneld wordt tussen blaas en rectum. Stomp en scherp wordt geprepareerd tot het peritoneum is bereikt. Ter haemostase en om de top van de neovagina te localiseren, wordt na dissectie de neovagina getamponeerd. Abdominaal wordt het peritoneum gemobiliseerd, doorgetrokken naar vaginaal en gefixeerd aan de aanwezige rudimentaire vagina. De fundus van de neovagina wordt gevormd doordat uteriene rudimenten en de plooien van het peri-

toneum van de ligg. sacro-uterina aan elkaar worden gehecht. Het rectum wordt met de laatste hechting hier tegenaan gelegd, ter voorkoming van een enterocèle (ROTHMAN, 1972 en DAVYDOV, 1980). Een tampon wordt in de neovagina achtergelaten, die na 4 dagen en vervolgens om de dag verwisseld wordt. Eén tot twee weken na ontslag werd reeds coïtus toegestaan.

Van de 30 patiënten werden door DAVYDOV (1969) 28 patiënten gezien voor nacontrole tenminste 6 maanden tot 2 jaar na de ingreep. In alle gevallen had de neovagina een diepte van 8-11 cm. Het seksuele leven werd door 27 patiënten als bevredigend aangemerkt. Na 5-6 maanden was de neovagina geheel bedekt met plaveiselepitheel. De overgang plaveiselepitheel naar peritoneum bleef gedurende lange tijd duidelijk zichtbaar.

LANG (1980) constateerde dat de top van de neovagina niet steeds volledig geëpitheliseerd is, zodat aanvullende chirurgische maatregelen noodzakelijk kunnen zijn.

In 1973 publiceerde MULLER 20 patiënten met het M.R.K. syndroom. In 11 gevallen werd een colpopoiesis met peritoneum gedaan, chauvinistisch de methode BLOCH genoemd. Bij één patiënte ontwikkelde zich postoperatief een kleine rectovaginale fistel. Allen hadden na 1-1,5 jaar een normaal seksueel leven. Hij constateerde het verdwijnen van peritoneum binnen 2-3 maanden. Binnen een jaar was de neovagina bekleed met plaveiselepitheel.

Acht patiënten werden door FRIEDBERG (1974) beschreven. Als voordeel van deze methode zag hij het feit dat lang dragen van een pelotte niet nodig was, aangezien er reeds na 4-6 maanden sprake was van een volledig geëpitheliseerde neovagina. Echter bij nacontrole werd bij 2 patiënten een verkleving geconstateerd van het bovenste 1/3 deel van de neovagina.

Hij benadrukt volgende voordelen van deze methode: de mogelijkheid om een diepte van de neovagina te krijgen van 12 tot 15 cm. Bovendien het feit dat reeds na 3 weken cohabitatie moge-

lijk is. Als derde voordeel: geen littekens tengevolge van het wegnemen van het transplantaat. Daar komt bij dat het peritoneum een geringere neiging tot schrompeling heeft dan epidermis. Postoperatief gebruikte hij, anders dan Davydov, een glazen pelotte.

AZHAR (1976) construeerde een neovagina bij 20 patiënten met het M.R.K. syndroom; 16 volgens de methode Wharton en 4 volgens Davydov. De laatste methode gaf de beste anatomische resultaten met name wat betreft de diepte van de neovagina. Hij adviseerde de uteriene rudimenten te extirperen in verband met een mogelijke tendens tot maligne ontaarding.

WAWRYK et al. (1978) beschreven 22 patiënten met het M.R.K. syndroom en 2 met mannelijk pseudohermafroditisme die een colpopoiesis met peritoneum ondergingen. De resultaten waren redelijk goed.

Vanaf 1970 paste DAVYDOV de one-stage methode toe (DAVYDOV en ZHVITIASHVILI, 1974).

#### Beschrijving van de one-stage methode

De dag voor de ingreep of op dezelfde dag wordt 1000 - 1500 ml gas in het abdomen gebracht. Tijdens de ingreep ligt patiënte in Trendelenburg positie, waardoor het gas in het kleine bekken komt. Na scherpe en stompe dissectie is het belangrijk het peritoneum goed van het rectum los te prepareren. Nadat het peritoneum met een klemmetje omlaag is getrokken, wordt dit gepuncteerd en weet men bij ontsnappen van gas dat de peritoneale holte gepuncteerd is. Het peritoneum wordt verder geopend en vastgehecht aan de rudimentaire vagina. Met een klem worden in het kleine bekken beiderzijds de rudimentaire uterus helften gepakt en vervolgens aan elkaar gehecht. Wanneer dit problemen geeft, wordt er een tabakszaknaad in de top van de neovagina gelegd. De totale duur van de ingreep bedraagt volgens Davydov slechts 30-40 minuten.

Postoperatief wordt een tampon ingebracht, die op de 3e dag wordt verwisseld; dit wordt enige malen herhaald. Vanaf de 7e dag wordt de neovagina uitgebruist met waterstofperoxyde 3%. Ontslag vindt als regel plaats na 14 tot 20 dagen, waarna cohabitatie werd toegestaan. Wanneer geen cohabitatie plaats vindt wordt de pelotte-nabehandeling 2-3 maanden voortgezet.

Zeven en zestig patiënten in leeftijd variërend van 18 tot 30 jaar werden geopereerd: 46 volgens de two-stage en 21 volgens de one-stage methode. Van deze laatste groep patiënten zag hij 18 patiënten voor na-onderzoek. De diepte van de neovagina bedroeg 9-11 cm.

In 1977 had Davydov reeds 170 maal colpopoiesis verricht met peritoneum van het cavum Douglasi: 54 volgens de two-stage methode en 116 patiënten alleen vaginaal. Het aantal complicaties bedroeg 10: 7 maal een rectumlaesie en 3 keer een blaaslaesie. Davydov wijst erop dat er opvallend zelden een peritonitis optreedt.

Dit verklaart Davydov door het gegeven dat er een vrije afvloed mogelijk is vanuit de neovagina. Bovendien bestaat er geen open verbinding tussen de neovagina en de vrije buikholte door de hechtingen in de top en ook door het genezingsproces ter plaatse. Bovendien appliceerde Davydov ook antiseptische emulsies.

Later modificeerde DAVYDOV (1980) zijn methode enigszins. Hij verrichtte 2-3 dagen voor de colpopoiesis een pelvisscopie. Door het aangelegde pneumoperitoneum ontwikkelde zich intra-abdominaal vocht. Na de dissectie tussen blaas en rectum werd het Douglas peritoneum gepuncteerd. Doorgeprepareerd werd van vaginaal uit terwijl de naald in situ bleef.

Davydov verrichtte bij 220 patiënten een colpopoiesis met peritoneum. Bij 58 patiënten een two-stage methode en bij 162 patiënten een one-stage methode.

De follow-up periode van 158 patiënten bedroeg 1-12 jaren. Honderddertig patiënten hadden regelmatig coïtus, 91 bevredigend. Opvallend was dat slechts in 26 gevallen de partner op de hoogte was van het bestaan van een congenitale afwijking. Mortaliteit tengevolge van de operatie was er niet. Bij nacontrole werd bij 114 patiënten een diepte van de neovagina geconstateerd van meer dan 8 cm. Wat dit betreft was er geen verschil tussen de patiënten geopereerd volgens de one- of two-stage methode.

KNAPSTEIN en FRIEDBERG (1981), die ook de 1-fase techniek toepassen, brachten een variatie aan. Zij menen dat het moeilijk is links en rechts lateraal een aansluiting te bewerkstelligen tussen het peritoneum en de rudimentaire vagina. In verband hiermee brengen zij gesteelde huidlappen, afkomstig van het bovenbeen aan. Naast overbrugging van het sluitingsdefect zou deze stap de epithelisatie van het peritoneumoppervlak bevorderen. Ook zou het de stenosering van de introitus vaginae verhinderen. Postoperatief werd gedurende 3 maanden dag en nacht een pelotte van 10 cm gedragen. Cohabitatie werd na 3 weken toegestaan. Na 2 maanden was de epithelisatie volledig. Zij hadden bij hun patiënten-populatie in 60% een diepte van de neovagina van 6-8 cm. Bij 40% was er sprake van een verkleving van het bovenste 1/3 deel van de neovagina.

#### V.3.7. HOMOTRANSPLANTAAT

Onder homotransplantatie wordt de transplantatie verstaan van organen of weefsels van de ene mens op de andere. Bij de beschrijving van deze methode bevindt zich zeer tot de verbeelding sprekende casuïstiek.

MACKENRODT (1896) verrichtte bij 2 patiënten met aplasia vaginae, waarbij eveneens sprake was van een hematometra, een dis-

sectie van het blind-eindigende vestibulum vaginae. Postoperatief werd een jodoform gaas ingebracht totdat er sprake was van vers granulatieweefsel. In tweede instantie werd dit wondoppervlak vervolgens bedekt met vagina-bekleding, die kort tevoren verkregen was van een patiënte, die een prolapsoperatie ondergaan had. De neovagina werd getamponneerd met een jodoform gaas. Volgens Mackenrodt was het resultaat gunstig.

PAPANICOLAOU (1972) transplanteerde vagina-bekleding van een 48 jarige weduwe met een prolaps op haar dochter die aplasia vaginae had.

Het gebruik van vernix caseosa wordt met de nodige reserve gemeld door CAFFIER (1938). BREGADSE (1931) meende dat het mogelijk zou kunnen zijn dat epitheelcellen in de vernix een gunstige voedingsbodem vinden. Vijf patiënten werden na dissectie tussen blaas en rectum op deze wijze behandeld met goed resultaat (MÖNCKEBERG, 1949).

Een oude methode, die de laatste jaren weer opnieuw toegepast wordt is de bekleding van de neovagina met amnionvlies.

BRINDEAU (1934) verrichtte een colpopoiesis bij een 19 jarige vrouw en bekleedde de neovagina met vers steriel amnion. Resultaat bij follow-up: vagina met een diepte van 5 cm.

BURGER (1937) paste deze techniek toe bij 3 patiënten. Het resultaat was bevredigend. In 1947 rapporteerde BURGER over 10 patiënten, die op deze wijze geopereerd waren. Hij stelde dat het transplantaat, amnion, aansloeg indien er epitheelilandes blijken te worden gevormd, van waaruit de neovagina geëpitheliseerd wordt. Indien het transplantaat niet aanslaat meende hij, dat er alleen ingroei vanuit de introitus plaatsvindt.

CAFFIER (1938) opereerde een 20 jarige vrouw volgens de methode Brindeau. Bij het verwijderen van de pelotte, de 9e postoperatieve dag, kon hij geen spoor van het amnionvlies meer ontdekken en concludeerde vervolgens, dat de ingreep wat betreft de transplantatie mislukt was. Aldus kwam hij tot de opvatting dat de epithelisering plaats vindt vanuit het vestibulum vaginae en



dat dit proces onafhankelijk is van de bekleding van de neovagina. DANNREUTHER (1942) daarentegen zag bij een patiënte geopereerd volgens Brindeau al na 6 dagen door een glazen pelotte veel kleine epitheel-eilandjes. Dit kan uiteraard nog niet het gevolg zijn van een uitgebreide proliferatie van het plaveisel-epitheel van de introitus vaginae. Hij veronderstelde evenals BURGER (1937), die dezelfde bevinding deed, dat in de neovagina een epitheliale proliferatie plaats vindt.

TÖZÜM (1976) opereerde 21 patiënten volgens de methode Brindeau. Gezien de gunstige postoperatieve resultaten bij zijn patiënten was de auteur tevreden over deze methode.

Casuïstische mededelingen van patiënten geopereerd volgens Brindeau werden gedaan door PETERSEN (1942); GLIMM (1965); LUISI (1978); FANCIULLI (1978).

TANCER et al.(1979) beschreven één constructie en drie reconstructies van de vagina met behulp van amnion. Het mesenchymale oppervlak van het amnion wordt in contact gebracht met het wondoppervlak. Na ongeveer 6 dagen werd de pelotte verwijderd en "vers" amnion opnieuw ingebracht. Na ontslag werd geadviseerd de pelotte nog gedurende 2 weken, alleen 's nachts, te gebruiken. Hierna werd coïtus toegestaan. Er was sprake van een complete epithelisatie na 8 weken.

#### V.4. PELOTTE-NABEHANDELING

Voor instrumenten die gebruikt worden om de nieuw gevormde vagina open te houden worden de volgende termen gebruikt: mould, mold, stent, obturator, vaginofom, vaginal plug, phantoom, Scheidenstift, vaginal form, membrum, mandrin, prothese en pelotte.

Het resultaat van de neovagina-plastiek is in hoge mate gerelateerd aan het feit of patiënte de pelotte wel of niet volgens

voorschrift gebruikt (MILLER en STOUT, 1957; EVANS 1967). De pelotte-nabehandeling is een belangrijk onderdeel, zo niet het belangrijkste bij alle neovagina-plastieken met uitzondering van die plastieken waarbij intestinum wordt gebruikt. Dit gezien de retractieneiging waarop reeds werd gewezen door McINDOE en BANISTER (1938).

Veel publicaties handelen over vorm en consistentie die een pelotte zou moeten hebben. Een uitgebreid overzicht werd gegeven door OWENS (1946).

WELLS (1935) tamponneerde de neovagina stevig op met een vaseline bevattend gaas. Een jodoform gaas gevolgd door een glazen pelotte paste KANTER (1935) toe. WHARTON (1938) gebruikte een pelotte van balsahout bedekt met een condoom. McINDOE en BANISTER (1938) adviseerden het gebruik van een holle ebonieten pelotte. SHEARES (1960) raadde het gebruik aan van een zilveren of stalen pelotte van 10x4 cm.

STABLER (1966) gebruikte een pelotte, die zowel aan boven- als onderzijde afgeplat was, bovendien waren de voor- en achterkant taps toelopend. De pelotte heeft een lenticulaire vorm en een meer fysiologische vorm vergeleken met de cilindrische pelotte. Ook ZANDER en BOTHMANN (1970) gebruikten de pelotte zoals deze door Stabler beschreven werd. GOLDITCH (1968) modificeerde de pelotte van Stabler en maakte deze hol, voorzien van multiple openingen voor drainage. Deze pelotte was vervaardigd van thermoplastisch vinyl. Met het doel minder druk op de urethra uit te oefenen, waardoor een urethro-vaginale fistel kan ontstaan, gebruikten FÁRA et al. (1972) een pelotte met een groeve. JACKSON (1965) meende dat met een harde pelotte meer kans bestaat op het ontstaan van een recto-vaginale fistel. Hij pleitte voor een pelotte van een zachtere kwaliteit, waardoor de drukverdeling op het transplantaat gelijkmatiger is, zodoende slaat bovendien het transplantaat beter aan. Het gebruik van een pelotte met een zachtere consistentie is ook toe te juichen vanwege het feit dat dit voor de patiënte comfortabeler is.

DEEN (1969) pleitte ook voor het gebruik van een minder starre pelotte. MONROE (1969) in een commentaar op het artikel van Deen, meende dat een verhoging van de intra-abdominale druk en een onjuiste diameter van de pelotte de oorzaak zijn van het ontstaan van een fistel, eerder dan de rigiditeit van een pelotte.

WHARTON (1946) stelde dat het distale deel van de pelotte niet achter de sphincter cunni mocht vallen, aangezien de pelotte dan geen uitwijkmogelijkheid had, bij verhoging van intra-abdominale druk, waardoor de kans op het ontstaan van een recto-vaginale fistel verhoogd zou zijn.

DAME et al. (1979) wezen op het belang van een individueel aangepaste pelotte aangezien elke standaard-pelotte problemen moet geven bij verschillende statische verhoudingen ter plaatse. Zij brachten deze individueel aangepaste pelotte 10 dagen na de ingreep in. Ook SEIFERT et al. (1974) gebruikten een individueel aangepaste pelotte, die tijdens de ingreep aangemeten werd. KRENAR (1972) maakte durante operatione een afgietsel van de vagina, welke dan gebruikt werd als pelotte. Een methode die reeds door BURIAN (1935) werd toegepast.

Ook wat betreft de duur van de pelotte-nabehandeling lopen de meningen van de verschillende auteurs sterk uiteen.

Volgens McINDOE en BANISTER (1938) zou de pelotte tenminste gedurende 6 maanden in situ moeten blijven en alleen verwijderd mogen worden voor schoonmaken en inspectie van de neovagina. LANG et al. (1973) hebben dezelfde mening evenals DAME et al. (1979). OBER en MEINRENKEN (1964) adviseren ook de pelotte pas na 4-6 maanden te verwijderen. LANG (1980), die de mesh-graft toepast bij de constructie van een neovagina, gebruikt een pelotte, die 8 tot 10 dagen in situ blijft, daarna gedurende 3 weken gevolgd door dagelijkse dilatatie door de patiënte zelf met een Hegarstift met grote diameter, gecombineerd met locale oestrogenen behandeling. Vier weken na de ingreep werd cohabi-

tatie toegestaan en werd pelotte-nabehandeling niet verder nodig geacht.

Evenals POLYCRATIS (1957) paste MATTON (1980) gedurende de eerste week na de operatie een gynaecologische tampon toe. Vervolgens werd de tampon verwisseld. Na weer een week kreeg de patiënte een semirigide gladde pelotte op maat. Hierna werd een dunne, holle, lichtgewicht pelotte van acryl gebruikt. De pelotte werd gedurende 3-6 maanden continu gedragen, daarna steeds minder. Volgens PRATT et al. (1977) duurt de pelotte-therapie tenminste 2 jaren en sommige van zijn patiënten gebruikten de pelotte intermitterend zelfs 15 jaren. EVANS (1967) behandelde zijn patiënten gedurende 6 maanden constant met een pelotte, en gedurende 1 jaar tenminste eenmaal daags afhankelijk van de frequentie van de sexuele activiteit. Later ging hij over op de intermitterende pelotte-nabehandeling (EVANS et al., 1981). Een geïndividualiseerde behandeling, na 3 maanden continu dragen van de pelotte pasten MILLER en STOUT (1957) toe. RIVA en HARDING (1954) hadden als regel gedurende 7 à 10 dagen de pelotte in situ, waarna 6 maanden 4 x per dag gedurende 10 minuten.

De lange nabehandeling ontlokte JACKSON (1965) de uitspraak dat de methode eenvoudig is, maar postoperatieve behandeling vermoeiend voor arts en patiënte.

Concluderend kan worden gesteld, dat de pelotte-nabehandeling bij patiënten, die operatief een neovagina-plastiek hebben ondergaan, een belangrijke voorwaarde is om een functioneel en een anatomisch goed eindresultaat te verkrijgen, met uitzondering van die methoden waarbij intestinum wordt toegepast. De duur van de nabehandeling wordt voornamelijk bepaald door de retractie-eigiging van het transplantaat. Een fysiologisch gebruik van de neovagina zal de duur van de pelotte-nabehandeling uiteraard beïnvloeden.

De vorm van de pelotte zal aan een aantal voorwaarden moeten voldoen. Zo zal een gelijkmatig verdeelde druk uitgeoefend op het transplantaat gunstig zijn voor het aanslaan hiervan. De

vorm mag niet zodanig oncomfortabele gevolgen voor de patiënte met zich meebrengen, dat dit de motivatie om een pelotte te dragen negatief beïnvloedt. Ook de consistentie van het materiaal, waaruit de pelotte vervaardigd is kan hierbij een rol spelen.

De meest ideale pelotte heeft een vorm die de normale fysiologische toestand van de vagina benadert. Dat wil zeggen afgeplat aan de boven- en onderzijde; taps toelopend distaal meer dan proximaal waardoor in zij aanzicht een walvisvorm ontstaat, mede door een geringe S-curve in de pelotte.

#### V.5. BESCHOUWINGEN

Zolang er geen goed vergelijkend onderzoek van de verschillende methoden wordt opgezet, dat objectief getoetst kan worden, zal ge- en veroordeeld worden op subjectieve en dus aanvechtbare gronden. Meestal zal het aantal patiënten met aplasia vaginae te klein zijn om een dergelijk onderzoek op te zetten. Indien het aantal te klein is, is het onverstandig om regelmatig van methode te veranderen. Door consequent dezelfde therapie toe te passen wordt de meeste ervaring opgebouwd met deze methode. En door zorgvuldige bestudering van de resultaten kunnen ook verstandige conclusies getrokken worden.

Een belangrijk probleem waarmee vrijwel iedereen geconfronteerd wordt, die neovagina-plastieken verricht, is de obliteratie van de neovagina, waardoor het oorspronkelijke operatieresultaat verloren gaat.

Een ander probleem, dat een belangrijke rol speelt, is het tijdstip waarop een eventuele operatieve behandeling van de aplasia vaginae moet plaats vinden. PRATT et al., (1977) achten het beste tijdstip 4 à 6 weken voor het huwelijk. Ongeveer

dezelfde planning gaf KOENS (1963) aan: 2 à 3 maanden voor het huwelijk. PAGE en OWSLEY (1969) voerden als grootste bezwaar hiertegen aan, dat vrouwen met aplasia vaginae "serieus" contact met mannen zullen vermijden totdat zij ervan verzekerd zijn dat vaginale cohabitatie mogelijk is. Naast het verzoek van patiënte om een corrigerende ingreep te verrichten, wordt onzes inziens de indicatie temeer valide, wanneer er sprake is van fysieke rijpheid en coöperatie.

Het beoordelen van de resultaten is moeilijk, aangezien verschillende auteurs andere criteria hanteren.

Zo kunnen worden beoordeeld:

1. Het postoperatief aanslaan van het transplantaat.
2. De eventueel optredende verkorting van de neovagina in de loop van de tijd.
3. Het sexuele leven.

Wanneer we de verschillende methoden overzien kan gesteld worden, dat bij een geselecteerde groep patiënten volstaan kan worden met de impressiemethode volgens Frank, waarbij goede resultaten bereikt kunnen worden indien dit gecombineerd wordt met cohabitatie. Het is onjuist om de colpopoiesis waarbij gebruik gemaakt wordt van darm, met name sigmoid a priori te verwerpen. Het aantrekkelijke van deze methode is, dat er geen obliteratie optreedt en daarom pelotte-nabehandeling achterwege kan blijven. De methode McIndoe is een relatief eenvoudige ingreep, echter recente mededelingen over patiënten met een langdurige follow-up zijn teleurstellend.

### NEOVAGINA-PLASTIEK EN CARCINOOM

#### VI.1. CARCINOOM OPTREDEND IN NEOVAGINA-PLASTIEK

Vaginacarcinoom optredend in een neovagina is zeldzaam. Negen casus zijn beschreven (tabel VI.1.-1.). Er zijn geen publicaties van vaginacarcinoom optredend in de rudimentaire vagina bij patiënten met aplasia vaginae die geen neovagina-plastiek hebben ondergaan of waarbij de rudimentaire vagina verdiept werd door middel van impressie.

Vijf patiënten met een neovagina bekleed met Thiersch graft kregen maligne afwijkingen van de neovagina. Twee van deze 5 patiënten waren mannelijke pseudohermafrodieten, die 18 respectievelijk 20 jaar na de neovagina-plastiek een primair vaginacarcinoom ontwikkelden (DUCKLER, 1972; STEFANOFF, 1973). Niet vermeld werd of deze patiënten met oestrogenen-preparaten behandeld werden. JACKSON (1959) beschreef een 25-jarige patiënte met een primair vaginacarcinoom. Aanvankelijk was bij haar getracht een neovagina te construeren door dissectie, zonder bekleding met een transplantaat. Vanwege obliteratie van de neovagina werd een neovagina-plastiek volgens McIndoe verricht. Ook nu trad weer een verkorting op. De neovagina werd vervolgens weer op diepte gebracht door dissectie zonder transplantaat. ABRENIO et al. (1977) beschreven een patiënte die op 45-jarige leeftijd een neovagina-plastiek volgens McIndoe onderging. Jaren later ontwikkelde zij benigne papillomata in de neovagina en het vulvair gebied. Deze werden behandeld met cauterisatie en radiotherapie. Negentien jaar na het verschijnen van de papillomata was er sprake van een verruceus carcinoom met anaplastische veranderingen. RAMMING et al. (1970)

TABEL VI 1-1: Carcinoom in neovagina-plastiek.

| <i>AUTEUR</i>                    | <i>Neovagina-<br/>plastiek</i> | <i>Interval<br/>(j<sub>r</sub>)</i> | <i>P.A.diagnose</i>                 |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| ABRENIO et al, 1977 <sup>1</sup> | <i>Mc Indoe</i>                | 26                                  | verruceus ca.                       |
| DUCKLER, 1972 <sup>2</sup>       | <i>Mc Indoe</i>                | 18                                  | matig gediffert.<br>plaveiselcelca. |
| JACKSON, 1959 <sup>3</sup>       | <i>Mc Indoe</i>                | 5                                   | plaveiselcelca.                     |
| KUCERA & MICHALICA,<br>1977      | <i>Wharton</i>                 | 33                                  | verhoornend<br>plaveiselcelca.      |
| LAVAND'HOMME, 1938               | <i>Sigmoid</i>                 | 8                                   | adenocarcinoom                      |
| RAMMING et al, 1970 <sup>4</sup> | <i>Mc Indoe</i>                | 3,5                                 | plaveiselcelca.                     |
| RITCHIE, 1929 <sup>5</sup>       | <i>Baldwin</i>                 | 13                                  | adenocarcinoom                      |
| STEFFANOFF, 1973 <sup>6</sup>    | <i>Mc Indoe</i>                | 20                                  | plaveiselcelca.                     |

<sup>1</sup> cauterisatie en radiotherapie gehad i.v.m. benigne  
papillomata.

<sup>2</sup> mannelijk pseudohermafroditisme.

<sup>3</sup> 3 jaar vóór en 2 jaar ná Mc Indoe ook methode Wharton.

<sup>4</sup> 1,5 jaar vóór Mc Indoe: cervixca St. II, anterior pelvic  
excenteration, Bricker.

<sup>5</sup> partieel M.R.K. syndroom.

<sup>6</sup> mannelijk pseudohermafroditisme.



achtten het mogelijk dat een "primair" vaginacarcinoom was opgetreden bij een patiënte die 1,5 jaar voor de neovagina-plastiek volgens McIndoe chirurgisch behandeld was voor cervixcarcinoom stadium II.

Een 54 jarige patiënte overleed aan de gevolgen van een verhoornend plaveiselcelcarcinoom van de neovagina 33 jaar na een neovagina-plastiek, waarbij gestreefd werd naar secundaire epithelisatie (KUCERA en MICHALICA, 1977). Deze patiënte had aplasia vaginae; portio en uterus waren rudimentair aanwezig.

Ook in neovaginae, waarbij gebruik gemaakt was van intestinum trad carcinoom op (RITCHIE, 1929; LAVAND'HOMME, 1938).

Hoewel het optreden van carcinoom in een neovagina zelden voorkomt is, gezien eerder genoemde casuïstiek, cytologische controle noodzakelijk bij patiënten, die een neovagina-plastiek hebben ondergaan. Een intrigerende vraag is, met name bij die neovagina-plastieken waarbij gebruik gemaakt werd van transplantaat, of er ook carcinoom ontstaan zou zijn in dat stuk huid of darm indien het niet getransplanteerd was. En zo neen, waarom dan wel indien het gebruikt wordt voor de bekleding van de neovagina.

## VI. 2. NEOVAGINA-PLASTIEK BIJ PATIËNTEN MET EEN ATRETISCHE VAGINA TEN GEVOLGE VAN MALIGNITEIT OF THERAPIE

Patiënten, die een atretische vagina hebben als gevolg van therapie in verband met carcinoom, reageren anders dan patiënten met een congenitale aplasie van de vagina. Andere factoren spelen hier een rol (MORLEY et al. 1973). Bij een aantal patiënten is reconstructie van de vagina noodzakelijk. Op de mogelijkheid hiertoe zou tenminste gewezen kunnen worden (MAGRINA en MASTERSON, 1981).

Vagina-reconstructie bij carcinoom patiënten zal de komende

jaren meer aandacht krijgen aangezien ook jonge patiënten -DES patiënten- na behandeling zullen verzoeken om reconstructie van de vagina.

Voorafgaande radiotherapie wordt niet steeds als een contra-indicatie voor de reconstructie van een neovagina beschouwd (PRATT, 1961; MORLEY et al., 1973; WATRING et al., 1976). Over het tijdstip waarop de reconstructie kan plaatsvinden lopen de meningen uiteen. DAY en STANHOPE (1977) adviseren zo snel mogelijk na radicale chirurgie een vulvovagina-plastiek volgens Williams te verrichten. Gezien de eenvoud van de ingreep is het niet noodzakelijk af te wachten of er een recidief van de tumor optreedt. Zij hadden een functioneel goed resultaat bij 7 van de 8 patiënten. WATRING et al. (1976) pasten deze ingreep eveneens toe bij 7 patiënten.

MAGRINA en MASTERSON (1981) stellen in een overzichtsartikel handelend over vagina-reconstructie in de gynaecologische oncologie dat de methode Williams geen optimale resultaten geeft.

CRISP et al. (1960) streefden naar secundaire epithelisatie na radicale chirurgie bij 15 patiënten. Drie dagen na de operatie werd de tampon in narcose verwijderd en vervangen door een pelotte. Oestrogenen werden ter bevordering van de epithelisatie gebruikt en corticosteroiden om verkleving van de top te voorkomen. De pelotte-nabehandeling nam 6 maanden in beslag.

CONWAY en STARK (1968) behandelden één patiënte met cervixcarcinoom na radiotherapie en chirurgische therapie met gesteelde huidlappen. Obliteratie trad op door achterwege laten van de pelotte-nabehandeling.

Thiersch graft werd voor reconstructie van de vagina in deze omstandigheden toegepast door:

|                       |   |              |
|-----------------------|---|--------------|
| WEST et al. (1964)    | - | 12 patiënten |
| WHITELY et al. (1964) | - | 1 patiënt    |
| MORLEY et al. (1976)  | - | 15 patiënten |
| WATRING et al. (1976) | - | 11 patiënten |
| DELGADO (1978)        | - | 12 patiënten |

de resultaten zijn in de meeste gevallen goed.

Het gebruik van sigmoid voor de constructie van een neovagina in dit verband werd toegepast door:

|                       |   |                         |
|-----------------------|---|-------------------------|
| PRATT (1961)          | - | 7 patiënten             |
| PRATT en SMITH (1966) | - | 3 patiënten, primair    |
|                       |   | 16 patiënten, secundair |
| NOVAK (1980)          | - | 37 patiënten            |
| WATRING et al. (1976) | - | 1 patiënte              |

CARMICHAEL (1971) dilateerde bij een 33 jarige patiënte de urethra tot Hegar 16, zodat urethra en blaas als "neovagina" gebruikt konden worden. Deze patiënte had radiotherapie ondergaan en een radicale chirurgische ingreep met Bricker operatie in verband met een vaginacarcinoom. Het seksuele leven was bevredigend na deze "neovagina-plastiek".

### DAVYDOV-OPERATIE IN HET SINT RADBOUDZIEKENHUIS, NIJMEGEN

#### VII.1. INLEIDING

In de periode 1967 tot maart 1981 meldden zich op de polikliniek gynaecologie van het Sint Radboudziekenhuis (Rdb.) 29.173 patiënten voor de eerste maal. Bij 43 patiënten werd de diagnose M.R.K. syndroom gesteld: frequentie 1 : 678. Vier (9,3%) van deze patiënten hebben een partiëel M.R.K. syndroom. Bij deze patiënten werd een functionele (hemi)uterus gediagnosticeerd.

Vóór 1975 werden naast de impressiemethode volgens Frank de volgende operatietechnieken toegepast: Wharton, McIndoe, Davydov en gemodificeerde Graves.

Vanaf 1975 werd behalve de methode Frank, colpopoiesis met behulp van peritoneum, de methode Davydov toegepast.

Zeven en twintig patiënten met het M.R.K. syndroom en één mannelijke pseudohermafrodit werden volgens de methode Davydov geopereerd. Uitdrukkelijk moet er op worden gewezen, dat de navolgende gegevens slechts betrekking hebben op de patiënten die geopereerd zijn volgens de methode Davydov, tenzij dit anders wordt vermeld.

Zeven (25%) van de geopereerde patiënten waren afkomstig uit de regio Nijmegen.

De leeftijd waarop patiënten voor het eerst contact opnamen met de huisarts of rechtstreeks met de specialist in verband met problemen voortvloeiend uit de congenitale afwijking was  $16,7 \pm 0,3$  (mean  $\pm$  SEM) jaar, de leeftijd van de jongste patiënte was 13 en de oudste 21 jaar.

De redenen waarom de arts in consult gevraagd werd

waren:

- 23 x primaire amenorrhoe
- 2 x cyclische onderbuiksklachten
- 1 x cohabitatie problemen
- 1 x via uroloog in verband met enuresis nocturna
- 1 x via internist in verband met pseudohermafroditisme.

Aangezien de klinische lijst van patiënte no 13 ontbreekt zullen van haar slechts die gegevens vermeld worden die anamnestisch nog te achterhalen waren.

## VII.2. VOOR-ONDERZOEK

De diagnose aplasia vaginae is eenvoudig te stellen. De anamnese brengt primaire amenorrhoe en eventueel cyclische onderbuiksklachten aan het licht. Bij gynaecologisch onderzoek wordt een blind-eindigend vestibulum vaginae geconstateerd. Indien de fenotypische kenmerken daartoe geen aanleiding geven is laboratoriumonderzoek van hormonen en chromosomen overbodig. De herkenbaarheid van de cyclus kan geobjectiveerd worden door een basale temperatuurcurve.

De diagnose M.R.K. syndroom wordt in het Rdb. bevestigd door middel van laparoscopie. Ook CASTHELY et al. (1974) achtten de laparoscopie noodzakelijk voor het bevestigen van de diagnose M.R.K. syndroom. SPASOV et al. (1976) pasten de pneumogynaecografie toe. Laparoscopie bij het stellen van de diagnose werd overbodig geacht door JONES en ANDREWS (1981) en REINDOLLAR et al. (1981). Zij bevestigden de diagnose door middel van echoscopisch onderzoek. Mede gezien de aard van de ingreep die wij toepassen wordt in onze kliniek wel altijd een laparoscopie verricht.

Een intraveneus pyelogram (I.V.P.) werd altijd verricht bij patiënten met het M.R.K. syndroom, gezien het samengaan van het

M.R.K. syndroom en congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus.

Bovendien is kennis omtrent het verloop van de ureteren belangrijk bij de constructie van een neovagina volgens Davydov. Daarnaast is de localisatie van de nier(en) van belang. Sommige operateurs beschouwen de localisatie van een nier in het kleine bekken als een contraindicatie voor het verrichten van een neovagina-plastiek.

### VII.3. PATIËNTENGEGEVENS

Gezien de uitgebreidheid van de ziektegeschiedenis van iedere individuele patiënte zijn de meest relevante gegevens samengevat in tabel VII.3.-1. De bewerking van de patiëntengegevens is geschied naar de toestand, zoals deze was op 1 juni 1981.

Bij het eerste bezoek aan onze polikliniek was de diepte van de rudimentair aangelegde vagina  $2,0 \pm 0,1$  (mean  $\pm$  SEM) cm. Bij patiënte no 9 ontbrak zelfs een rudimentaire aanduiding van de vagina en bij patiënte no 14 en 20 was reeds een vagina aanwezig van 5 cm, zonder dat op enigerlei wijze exogene impressie was uitgeoefend.

De verdeling van bloedgroepen en rhesusfactor is normaal.

Acht en twintig patiënten ondergingen een colpopoiesis met behulp van peritoneum van het cavum Douglasi. De leeftijd waarop de ingreep werd verricht was  $21,7 \pm 0,9$  (mean  $\pm$  SEM) jaar. De jongste patiënte was 15,9, de oudste 30,6 jaar.

Acht (28,6%) patiënten waren reeds voor de Davydov-operatie gehuwd, zie tabel VII.3.-2. Twee van deze patiënten zijn gescheiden; patiënte no 8 is hertrouwd en no 26 heeft een andere partner. Dertien (46%) patiënten hadden voor de operatie een partner, hiervan zijn er 7 kort na de ingreep getrouwd.

Een patiënte van deze groep, no 23, is weer gescheiden.

Bij 2 patiënten, no 9 en 25, werd de relatie kort voor de operatie verbroken in verband met wens tot progenituur van de partner. Beide patiënten vonden na de Davydov operatie een andere partner en patiënte no 9 is getrouwd. De verloving van patiënte no 27 werd na de operatie verbroken in verband met psychische problematiek, die overigens geen relatie had met haar congenitale afwijking. Inmiddels heeft zij een andere partner. Een patiënte, no 3, heeft dezelfde partner als voor de Davydov operatie, maar cohabitatie vindt niet plaats. Twee patiënten, no 7 en 19 kregen voor het eerst verkering na de operatie volgens Davydov.

### VII.3.1. TRACTUS UROPOIETICUS

Bij alle 27 patiënten met het M.R.K. syndroom, die een operatie volgens Davydov ondergingen werd een I.V.P. verricht. Bij 8 (29,6%) patiënten werden aangeboren afwijkingen gezien van de tractus uropoieticus.

- 3 x een solitaire nier rechts : no 19, 21 en 27
- 2 x een solitaire nier links : no 20 en 22
- 1 x een solitaire bekkennier links : no 2
- 1 x een bekkennier links : no 11
- 1 x een bekkennier links en een : no 16  
ptotische rechter nier

Een aanwijzing voor het nauwe contact tussen de buizen van Wolff en Müller, de theorie van GRUENWALD (1941), is het volgende.

Ongeveer 30% van onze patiënten met het M.R.K. syndroom heeft congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus. Een aantal van deze patiënten vertoont opvallende variaties van het M.R.K. syndroom (Tabel: VII.3.1.-1.).

TABEL VII 3-1: Gegevens van de 28 patiënten, geopereerd volgens de methode Davydov.

| <u>Patiënt</u><br><u>no.</u> | <u>L./Gew.</u><br><u>(cm/kg)</u> | <u>Bldgr./</u><br><u>Rhesus</u> | <u>Regio</u><br><u>(Nijm./</u><br><u>Elders)</u> | <u>Lft.1e</u><br><u>bezoek</u><br><u>(jr)</u> | <u>Reden</u>  | <u>1e bezoek</u><br><u>gynaecol.</u><br><u>(Rdb./Eld.)</u> | <u>Diepte</u><br><u>vagina</u><br><u>(cm)</u> | <u>Gehuwd/T/Gesch.</u><br><u>(Mei 1981)</u> |
|------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1                            | 159/49                           | A +                             | Nijm.                                            | 16                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | 2                                             | Geh.                                        |
| 2                            | 167/60,6                         | O +                             | Nijm.                                            | 16                                            | Amenorrhoe    | Rdb.                                                       | 1                                             | -                                           |
| 3                            | 158/57                           | O +                             | Eld.                                             | 18                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | 2                                             | P                                           |
| 4                            | 171/60,9                         | A +                             | Eld.                                             | 17                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | 2                                             | Geh.                                        |
| 5                            | 157/49                           | O +                             | Eld.                                             | 15                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | 1                                             | -                                           |
| 6                            | 176/77,5                         | O +                             | Nijm.                                            | 16                                            | Cycl. kl.     | Eld.                                                       | 2                                             | Geh.                                        |
| 7                            | 154/50                           | O -                             | Eld.                                             | 15                                            | via uroloog   | Eld.                                                       | 2                                             | P                                           |
| 8                            | 153/53,2                         | B +                             | Eld.                                             | 17                                            | Cohab. probl. | Eld.                                                       | 2                                             | Gesch./Hertrouwd                            |
| 9                            | 164/57                           | A -                             | Nijm.                                            | 16                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | -                                             | Geh.                                        |
| 10                           | 148/43                           | O +                             | Eld.                                             | 18                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | 3                                             | -                                           |
| 11                           | 174/70,5                         | A -                             | Eld.                                             | 21                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | 3,5                                           | Geh.                                        |
| 12                           | 160/77                           | B +                             | Nijm.                                            | 15                                            | Amenorrhoe    | Rdb.                                                       | 0,5                                           | Geh.                                        |
| 13                           | N.B.                             | N.B.                            | Nijm.                                            | 16                                            | Amenorrhoe    | Rdb.                                                       | 2                                             | Geh.                                        |
| 14                           | 162/59                           | O +                             | Eld.                                             | 18                                            | Amenorrhoe    | Eld.                                                       | 5                                             | P                                           |
| 15                           | 168/52                           | A +                             | Eld.                                             | 13                                            | Cycl. kl.     | Eld.                                                       | 1                                             | -                                           |



|      |          |     |       |    |               |      |     |          |
|------|----------|-----|-------|----|---------------|------|-----|----------|
| 16   | 169/60,4 | O - | Eld.  | 16 | Amenorrhoe    | Eld. | 2   | Geh.     |
| 17 * | 169/54,9 | O + | Eld.  | 16 | via internist | Rdb. | 1   | P        |
| 18   | 170/66   | A + | Eld.  | 16 | Amenorrhoe    | Eld. | 2,5 | -        |
| 19   | 172/56,5 | O + | Eld.  | 15 | Amenorrhoe    | Eld. | 2   | P/P      |
| 20   | 167/59,9 | O + | Eld.  | 17 | Amenorrhoe    | Rdb. | 5   | Geh.     |
| 21   | 159/56   | B + | Eld.  | 16 | Amenorrhoe    | Eld. | 3   | Geh.     |
| 22   | 165/52,8 | A + | Eld.  | 18 | Amenorrhoe    | Eld. | 2   | Geh.     |
| 23   | 163/51   | A + | Eld.  | 18 | Amenorrhoe    | Eld. | 1   | Gesch./P |
| 24   | 165/61   | O + | Eld.  | 18 | Amenorrhoe    | Eld. | 1   | Geh.     |
| 25   | 165/63,9 | O + | Nijm. | 17 | Amenorrhoe    | Eld. | 2   | P/P      |
| 26   | 169/53   | B + | Eld.  | 19 | Amenorrhoe    | Eld. | 2   | Gesch./P |
| 27   | 159/55   | O + | Eld.  | 19 | Amenorrhoe    | Eld. | 2   | Gesch./P |
| 28   | 164/58   | A + | Eld.  | 17 | Amenorrhoe    | Eld. | 2   | P        |

---

\* Mannelijke pseudohermafrodit.

TABEL VII 3-2: Drieëntwintig patiënten gehuwd, gescheiden of met partner; gegevens vóór en na de Davydov-operatie.

| Pat.no. | <u>VOOR OPERATIE</u> |         | <u>NA OPERATIE</u> |                    |
|---------|----------------------|---------|--------------------|--------------------|
|         | gehuwd               | partner | gehuwd             | gescheiden partner |
| 1       |                      | X       | X                  |                    |
| 3       |                      | X       |                    | X                  |
| 4       |                      | X       | X                  |                    |
| 6       |                      | X       | X                  |                    |
| 7       |                      |         |                    | X                  |
| 8       | X                    |         |                    | X                  |
| 9       |                      | X       | X                  |                    |
| 11      |                      | X       | X                  |                    |
| 12      | X                    |         |                    |                    |
| 13      | X                    |         |                    |                    |
| 14      |                      | X       |                    | X                  |
| 16      | X                    |         |                    |                    |
| 17      |                      | X       |                    | X                  |
| 19      |                      |         |                    | X                  |
| 20      | X                    |         |                    |                    |
| 21      | X                    |         |                    |                    |
| 22      |                      | X       | X                  |                    |
| 23      |                      | X       | X                  | X                  |
| 24      | X                    |         |                    |                    |
| 25      |                      | X       |                    | X                  |
| 26      | X                    |         |                    | X                  |
| 27      |                      | X       |                    | X                  |
| 28      |                      | X       |                    | X                  |

Tabel VII.3.1.-1.: Variaties van het M.R.K. syndroom en congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus.

| Tractus uropoieticus                    | pat. no | Variatie van M.R.K. syndroom                                                     |
|-----------------------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------|
| agenesie nier links                     | 19      | geen tubae                                                                       |
|                                         | 21      | links geen uterusknop                                                            |
|                                         | 27      | hypoplasie linker tuba;<br>uterusknop links < rechts                             |
| agenesie nier rechts                    | 20      | geen                                                                             |
|                                         | 22      | geen tubae                                                                       |
| solitaire bekkennier<br>links           | 2       | geen rudimentaire uterus-<br>knoppen, rechts geen tuba,<br>links alleen fimbriae |
| bekkenier links                         | 11      | geen                                                                             |
| bekkenier links,<br>ptosis rechter nier | 16      | geen                                                                             |

Vijf patiënten met afwijkingen van de tractus uropoieticus hebben niet het klassieke beeld van het M.R.K. syndroom. Bij 3 patiënten betreft het homolaterale afwijkingen. Anderzijds treffen wij geen congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus aan bij patiënte no 5 (geen rudimentaire uterusknoppen) no 6 (uterusknop links < rechts) no 7 (geen rudimentaire uterusknoppen) no 15 (functionele uterus links met hematosalpinx).

Op grond van onze patiëntengroep kunnen wij stellen dat 30% van de patiënten met het M.R.K. syndroom afwijkingen heeft van de tractus uropoieticus, maar aan de andere kant vonden wij bij patiënten met variaties van het klassieke M.R.K. syndroom (9 patiënten) in 55% afwijkingen van de tractus uropoieticus.

### VII.3.2. BENIG SKELET

Een gericht onderzoek naar congenitale afwijkingen van het benig skelet werd niet verricht. Congenitale afwijkingen van de wervelkolom werden doorgaans gevonden op het I.V.P. Zeven (25,9%) patiënten van de 27 met het M.R.K. syndroom hebben congenitale afwijkingen van de wervelkolom.

3 x een open S<sub>1</sub>-boog, bij patiënte 8, 12 en 27.

1 x spina bifida, scoliose lumbaal, kypholordose thoracaal, bij patiënte 10.

1 x deformatie van L<sub>4-5</sub>, bij patiënte 15.

1 x misvormd os coccygis, met lumbalisatie van S<sub>1</sub>, bij patiënte 25.

1 x uitgebreide afwijkingen van de thoracale en cervicale wervelkolom, syndroom van Klippel-Feil, bij patiënte 27.

### VII.3.3. GLUCOSETOLERANTIE

#### Inleiding

STOOT (1978) stelde op statistische gronden dat bij patiënten met een congenitale uterusanomalie er voldoende aanwijzingen zijn voor een stoornis in de koolhydraatstofwisseling.

De interpretatie van de orale glucosetolerantietest (O.G.T.T.) wordt bemoeilijkt door het feit, dat er geen betrouwbare criteria zijn, waarmee de diagnostische waarde van de O.G.T.T. te verifiëren is (De NOBEL, 1976).

## Materiaal en methoden

Bij 21 patiënten met het M.R.K. syndroom werd een O.G.T.T. uitgevoerd. Gedurende 3 dagen voorafgaande aan de test werden de patiënten belast met een koolhydraatrijk dieet. Kort voor de test kregen de patiënten 100 g glucose opgelost in 200 ml water te drinken. Het bloedsuikergehalte werd in veneus bloed bepaald door middel van de automatische ferri-cyanide methode volgens HOFFMAN (1937) in de Auto-analyser.

Als normaalwaarden werden de criteria van de British Diabetic Association aangehouden (TERPSTRA, 1967; RENAER, 1973).

Deze zijn:

|                                |              |
|--------------------------------|--------------|
| nuchter bloedsuikergehalte     | < 5,6 mmol/l |
| maximaal bloedsuikergehalte    | < 8,9 mmol/l |
| bloedsuikergehalte na 120 min. | < 6,1 mmol/l |
| bloedsuikergehalte na 150 min. | < 5,6 mmol/l |

## Resultaten

De verkregen waarden staan vermeld in tabel VII.3.3.-1. Bij drie patiënten, 14,3%, (no 8, 12 en 16) is er sprake van een eenmalig gestoorde glucosetolerantietest, bij patiënte no 8 op twee punten.

## Beschouwing

Wanneer wij de bevindingen, gedaan bij eerder genoemde 21 patiënten met het M.R.K. syndroom, vergelijken met de controlegroep van STOOT (1978), die in zijn controlegroep (44 patiënten) een gestoorde glucosetolerantie vond in 15,9% der patiënten, kan worden gesteld dat er in ieder geval bij onze patiëntengroep geen relatie is aangetoond tussen een gestoorde glucosetolerantie en het M.R.K. syndroom.

TABEL VII 3 3-1: Orale glucosetolerantie test bij  
21 patiënten met het M.R.K. syndroom.

| <i>Pat.no.</i> | <i>0</i> | <i>30</i>     | <i>60</i>    | <i>90</i> | <i>120</i>   | <i>minuten</i> |
|----------------|----------|---------------|--------------|-----------|--------------|----------------|
| 1              | 4,1      | - 7,2         | - 7,0        | - 4,6     | - 5,7        | mmol/l         |
| 5              | 5,2      | - 5,9         | - 4,7        | - 3,7     | - 3,9        | "              |
| 6              | 4,3      | - 5,8         | - 4,2        | - 3,7     | - 3,7        | "              |
| 7              | 4,4      | - 5,8         | - 6,5        | - 6,1     | - 5,5        | "              |
| 8              | 4,4      | - <u>9,8</u>  | - 5,8        | - 4,9     | - <u>6,1</u> | "              |
| 9              | 4,7      | - 7,7         | - 6,8        | - 5,8     | - 4,9        | "              |
| 10             | 3,5      | - 6,0         | - 5,2        | - 3,4     | - 4,5        | "              |
| 11             | 4,5      | - 8,7         | - 8,7        | - 7,0     | - 5,0        | "              |
| 12             | 4,8      | - 8,6         | - <u>9,4</u> | - 7,2     | - 5,8        | "              |
| 15             | 3,8      | - 4,5         | - 3,9        | - 4,3     | - 4,1        | "              |
| 16             | 4,9      | - <u>10,4</u> | - 6,7        | - 4,3     | - 5,2        | "              |
| 19             | 4,0      | - 7,4         | - 5,8        | - 3,8     | - 4,5        | "              |
| 20             | 4,4      | - 5,7         | - 4,8        | - 3,8     | - 5,5        | "              |
| 21             | 4,5      | - 6,7         | - 6,1        | - 5,1     | - 4,3        | "              |
| 22             | 3,9      | - 4,0         | - 3,1        | - 2,7     | - 3,2        | "              |
| 23             | 4,3      | - 7,1         | - 8,1        | - 4,5     | - 5,7        | "              |
| 24             | 4,1      | - 4,4         | - 4,7        | - 3,8     | - 3,4        | "              |
| 25             | 3,6      | - 5,4         | - 4,7        | - 4,3     | - 3,3        | "              |
| 26             | 4,5      | - 7,1         | - 5,6        | - 4,1     | - 4,2        | "              |
| 27             | 3,9      | - 7,3         | - 5,5        | - 5,2     | - 6,0        | "              |
| 28             | 3,7      | - 4,8         | - 4,6        | - 2,9     | - 4,1        | "              |

#### VII.3.4. ANDERE BEVINDINGEN BIJ ANAMNESE OF ONDERZOEK

Een laag, medio vulvair, gelocaliseerde meatus externus urethrae:

Patiënte 16, 17, 18 en 25

Enuresis nocturna:

Patiënte 6 en 7

Intra-uterien blootgesteld aan medicijnen:

Patiënte 1

Een hypoplasie van de duim en duimmuis rechts:

Patiënte 2

Intra-uterien blootgesteld aan röntgenstraling in verband met het aantonen van een gemelli graviditeit:

Patiënte 5

Partieel M.R.K. syndroom; functionele hemiuterus links:

Patiënte 15

Mannelijk pseudohermafroditisme:

Patiënte 17

Een mogelijke consanguiniteit van de ouders kon bij de patiënten niet worden aangetoond.

#### VII.3.5. DISCREPANTIE LAPAROSCOPIE EN LAPAROTOMIE

Het is een bekend verschijnsel dat de bevindingen bij laparoscopie nog al eens kunnen verschillen met de bevindingen bij open buik.

Al onze patiënten die een Davydov-operatie ondergingen kregen ter bevestiging van de diagnose (27 x M.R.K. syndroom, 1 x pseudohermafroditisme) een diagnostische laparoscopie. Bij 9 (32%) bestond er een discrepantie tussen de bevindingen. De laparoscopie werd elders of in het Rdb. uitgevoerd.

Het betrof meestal:

1. Het niet zien van tubae of ovaria, die bij het M.R.K. syndroom vaker dan in de normale situatie hoger in het abdomen gelocaliseerd zijn.
2. Een niet adequaat beschrijven van de localisatie van de rudimentaire uteruschoorn(en).

De bevindingen bij laparotomie zijn als volgt voor wat betreft de localisatie van de rudimentaire uterusknoppen: bij 16 (59,3%) patiënten werden 2, symmetrisch in het bekken gelocaliseerde, rudimentaire uterusknoppen gevonden.

Een in de mediaanlijn gelocaliseerde rudimentaire uterus werd gezien bij 4 (14,8%) patiënten.



### VII.3.6. THERAPIE VOORAFGAANDE AAN DE DAVYDOV-OPERATIE

Bij 14 (50%) patiënten werd op enigerlei wijze, anders dan volgens Davydov, getracht de vagina op een normale diepte te krijgen.

| Pat. no | Voorafgaande therapie | Resultaat (cm) | Eld./Rdb. |
|---------|-----------------------|----------------|-----------|
| 1       | Frank                 | 6              | Rdb.      |
| 4       | Frank                 | 6              | Rdb.      |
| 8       | Frank                 | 4              | Rdb.      |
|         | Wharton               | 8              | Rdb.      |
| 12      | Frank                 | 4              | Rdb.      |
| 13      | Frank                 | 4              | Rdb.      |
|         | McIndoe               | 6              | Rdb.      |
|         | Williams              | 8              | Rdb.      |
| 14      | Frank                 | 7              | Rdb.      |
| 15      | Excisie hymen         | -              | Eld.      |
| 16      | Excisie hymen + Frank | 5              | Eld.      |
| 20      | Frank                 | 7              | Rdb.      |
| 21      | Frank                 | 5              | Eld.      |
|         | Williams              | 8              | Eld.      |
| 22      | Excisie hymen         | -              | Eld.      |
| 24      | Frank                 | 5              | Rdb.      |
| 27      | Frank                 | 6              | Rdb.      |
|         | Wharton               | 8              | Rdb.      |
| 28      | Frank                 | 3              | Eld.      |

### VII.4. TECHNIEK VAN DE DAVYDOV-OPERATIE

In het Rdb. wordt voor de constructie van een neovagina de two-stage techniek van Davydov toegepast. Slechts enkele modificaties werden aangebracht op de orginele methode.

Pre-operatief vindt een grondige laxatie plaats of darmspoeling, waarbij door middel van een maagsonde 24 uur pre-operatief ongeveer 8 liter fysiologisch zout wordt ingebracht.

De operatie wordt uitgevoerd door 2 operatie teams, een abdominaal en een vaginaal.

Abdominaal:

1 operateur, 1 assistent en 1 assisterende verpleegkundige.

Vaginaal:

1 operateur, 1 assistent en 1 assisterende verpleegkundige.

De patiënte krijgt algehele anesthesie en ligt zodanig in steensnedeliggings, dat het mogelijk is om gelijktijdig abdominaal en vaginaal te opereren.

Na zowel abdominaal als vulvair joderen wordt steriel afgedekt.

#### Abdominale tempo

Een incisie volgens Pfannenstiel wordt gelegd en het abdomen op de gebruikelijke wijze geopend. Na inbrengen van een buikspreider en afdammen van het kleine bekken met behulp van natte buikgazen, worden de genitalia interna nauwkeurig geïnspecteerd. De weefselbrug, lopend tussen de twee uterushoornen achter de blaaskoepel, of de rudimentaire uterus, die zich in de mediaanlijn kan presenteren, wordt geteugeld om het cavum Douglasi beter à vue te krijgen en het peritoneum op te spannen. Een tweetal situatiehechtingen aan weerszijden worden gelegd door het peritoneum van het cavum Douglasi. Na opspannen van deze hechtingen wordt een dwarse incisie in het peritoneum gelegd met een lengte van ongeveer 4 cm (fig. VII.4.-1.). Het kan nuttig zijn om 30 à 40 ml fysiologisch zout retroperitoneaal te injecteren tussen blaas en rectum. Op deze wijze is het vaak eenvoudiger om het juiste klievingsvlak te vinden. De randen van het peritoneum worden vervolgens gedeeltelijk vrijgeprepareerd van het er onderliggende weefsel (fig. VII.4.-2.). Een teugel met chroom-catgut 000 wordt gelegd mediaal zowel aan de voorrand als de achterrand van de incisie. Ook links en rechts worden de peritoneumranden geteugeld. Na opspannen van

deze 4 teugels wordt het peritoneum verder vrijgeprepareerd door het losmaken van het weefsel, dat zich tegen het peritoneum bevindt, deels af te prepareren met de schaar, deels af te schuiven met een kleine gesteelde depper. Aldus wordt een peritoneumslurf verkregen. Het is belangrijk de incisie in het peritoneum van het cavum Douglasi niet te dicht bij het sigmoid te leggen, omdat het dan onmogelijk is aan de achterzijde voldoende peritoneum vrij te prepareren.

#### Vaginale tempo

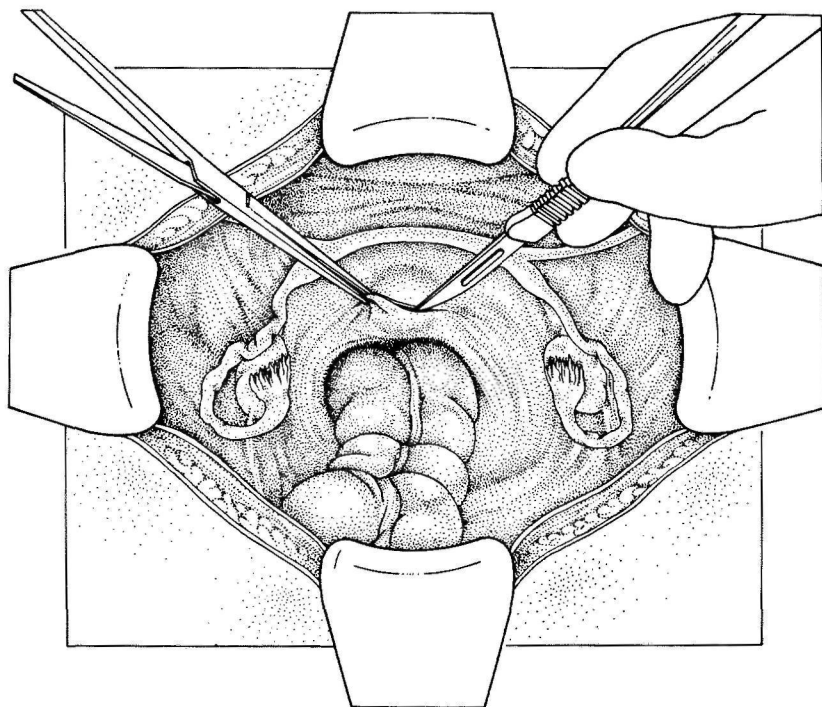
Na inbrengen van een verblijfscatheter wordt een transversale incisie gelegd in het blind-eindigende vestibulum vaginae, meestal even boven de commissura posterior (fig. VII.4.-3.). De plaats van het incideren is afhankelijk van de localisatie van de meatus externus urethrae. Nadat de wondranden opgespannen zijn met fijne klemmetjes, worden deze over ongeveer 2 cm gemobiliseerd. In de hoeken wordt door impressie en openen van een stompe prepareerschaar zodanig getunneld (fig. VII.4.-4.), dat er mediaan tenslotte een smalle weefselbrug blijft bestaan tussen aan de voorzijde de blaas en aan de achterzijde het rectum. Vervolgens wordt er grotendeels stomp geprepareerd, tot het peritoneum bijna bereikt is (fig. VII.4.-5. en -6A./B. en -7.). De weefselbrug wordt met de schaar gekliefd. Soms kan het daarbij van voordeel zijn de linker wijsvinger in het rectum te brengen.

Hierna wordt een pelotte van perspex opgevoerd en kan het topje van abdominaal uit gezien worden, nadat nog enig losmazig weefsel van de abdominale zijde weg is geprepareerd (fig. VII.4.-8.). Na instelling van het gedisseceerde cavum tussen blaas en rectum met twee specula wordt van vaginaal uit een tamponsang opgevoerd die de vier teugels één voor één naar buiten brengt het peritoneum meetrekkend (fig. VII.4.-9. en -10. en -11.). De teugels worden op de corresponderende plaatsen gefixeerd aan de rudimentaire vagina. Daarna worden nog vier adaptatie hechtingen met chroomcatgut gelegd tussen de

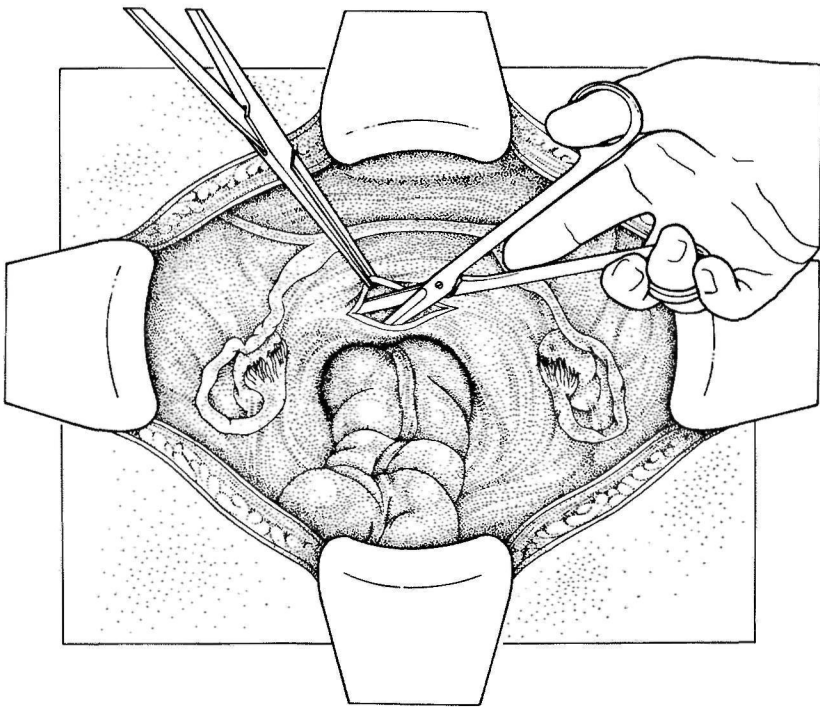
eerstgenoemde (fig. VII.4.-12. en -13.). Bij deze procedure wordt er voor zorg gedragen, dat het peritoneum zonder noemenswaardige spanning aansluit bij de bekleding van de rudimentaire vagina.

Een passende pelotte wordt ingebracht, welke achter de sphincter cunni komt te liggen (fig. VII.4.-14.), eventueel wordt de pelotte nog gefixeerd (fig. VII.4.-15.).

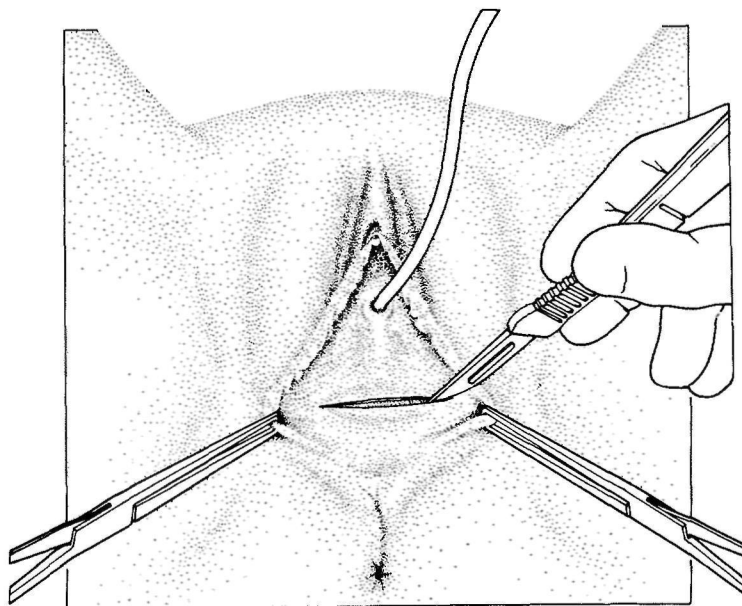
Het peritoneum wordt abdominaal gesloten, anders gezegd de pelotte wordt geperitonealiseerd, wat gebeurt met losse geknoopte catguthechtingen (fig. VII.4.-16). Indien mogelijk wordt dan de "fundus" van de vagina gevormd door hier overheen de eerder genoemde weefselbrug te hechten. Daarbij kan ook gebruik gemaakt worden van de ligamenta sacro-uterina indien aanwezig. Aan deze fundus wordt ook het sigmoid gehecht om de mogelijke ontwikkeling van een enterocèle te voorkomen. De buik wordt op de gebruikelijke wijze in lagen gesloten. Postoperatief houdt de patiënte gedurende een week bedrust. Gedurende deze periode blijven de pelotte en de verblijfscatheter in situ. Na één week wordt de pelotte zonder anesthesie verwijderd en de neovagina geïnspecteerd. De verblijfscatheter wordt verwijderd. De neovagina wordt gereinigd met een depper en zonodig met fysiologisch zout gespoeld, waarna de pelotte weer in situ gebracht wordt. De pelotte wordt in situ gehouden met twee linnen banden, bevestigd aan de pelotte en vastgemaakt aan een linnen gordel. Gedurende de volgende dagen wordt de patiënte dagelijks geïnstrueerd en zonodig geholpen in het verwijderen, reinigen en het weer inbrengen van de pelotte. De pelotte wordt gereinigd met een 1% waterige oplossing Hibitane. Ontslag vindt plaats wanneer de patiënte geheel vertrouwd is geraakt met het omgaan van de pelotte, dit is veelal na een week of 2. Zoveel als mogelijk is wordt er naar gestreefd de nacontroles door één arts te laten verrichten, die ook voor eventuele problemen tussentijds beschikbaar kan zijn. Cohabitatie wordt na ongeveer 10 weken toegestaan. De controles, die aanvankelijk zeer frequent zijn, t.w. wekelijks, worden na 4 weken allengs



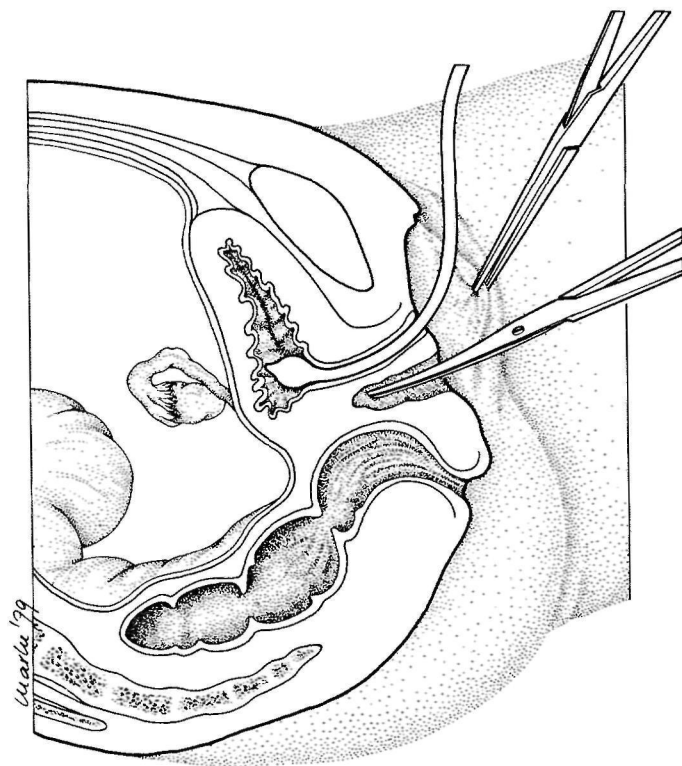
*Fig. VII 4-1: Na opspannen van het peritoneum van het cavum Douglasi wordt een dwarse incisie gelegd met een lengte van ongeveer 4 cm.*



*Fig. VII 4-2: Vrijprepareren van het peritoneum.*

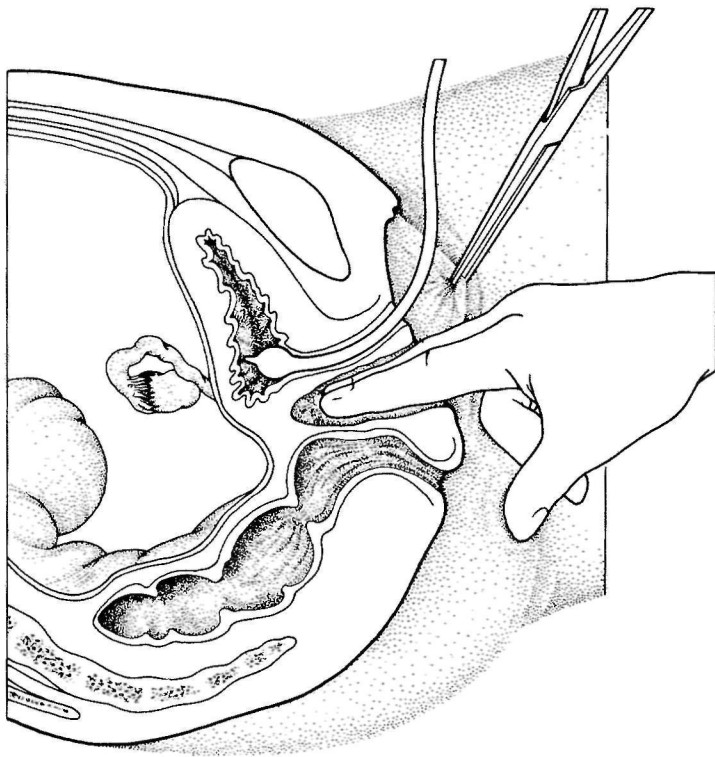


*Fig. VII 4-3: Transversale incisie in  
het blind-eindigende  
vestibulum vaginae.*

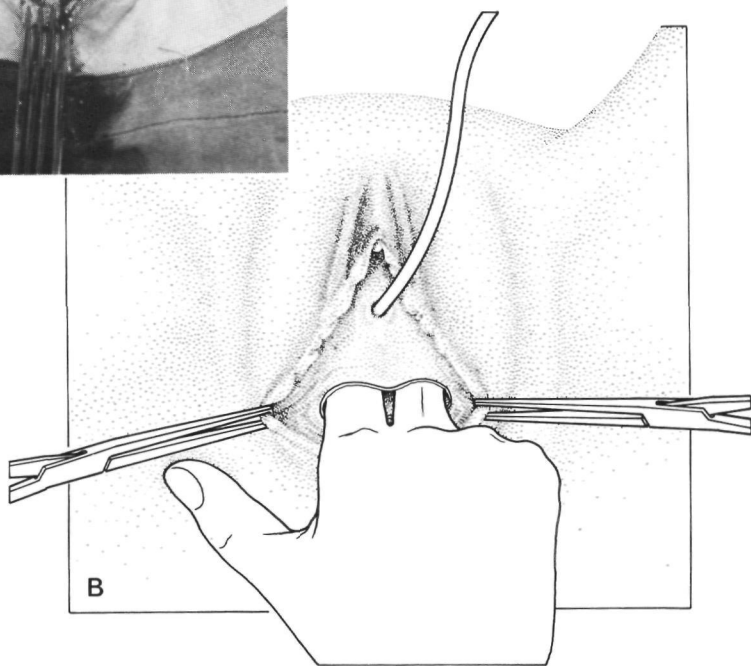
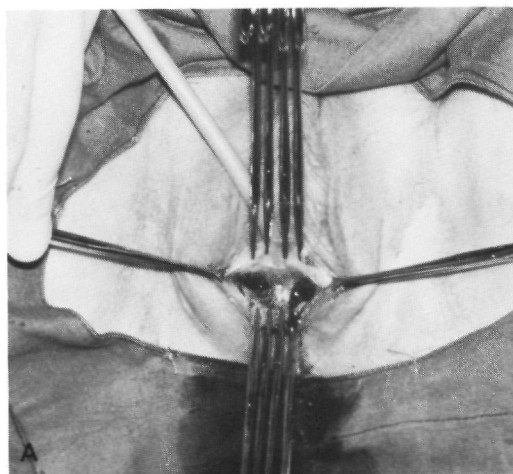


*Fig. VII 4-4: Tunnelen tussen blaas en rectum, door impressie en openen van een stompe prepareerschaar.*

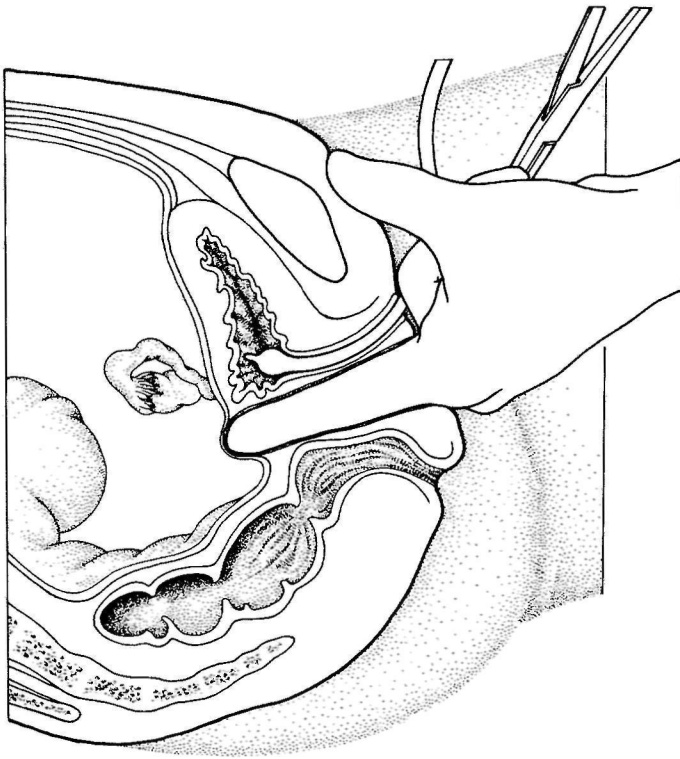




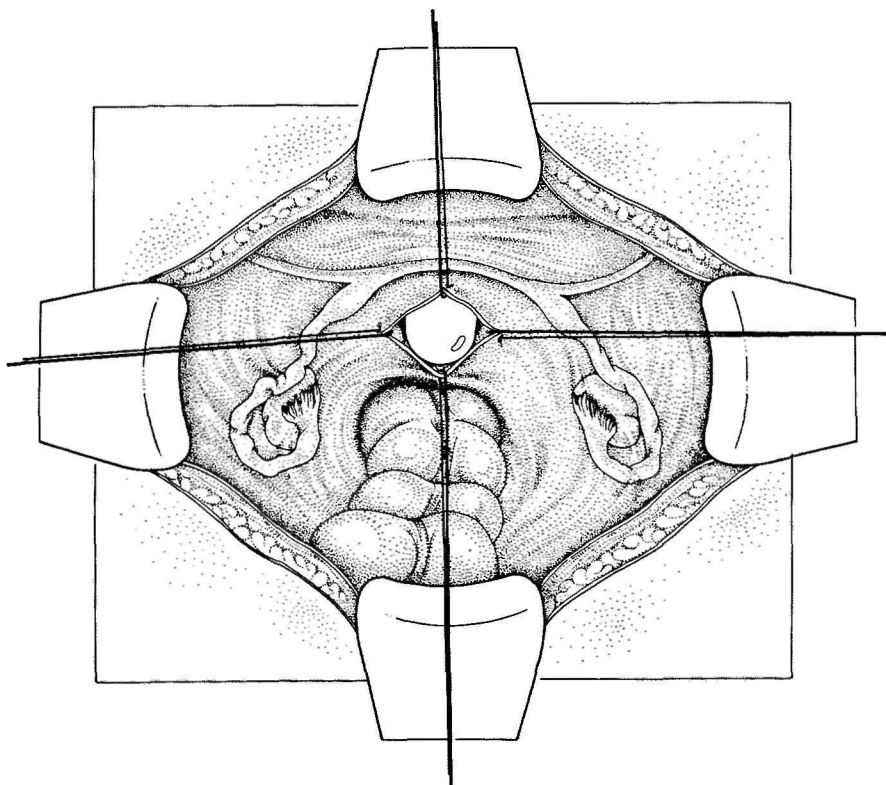
*Fig. VII 4-5: Stomp prepareren tussen  
blaas en rectum.*



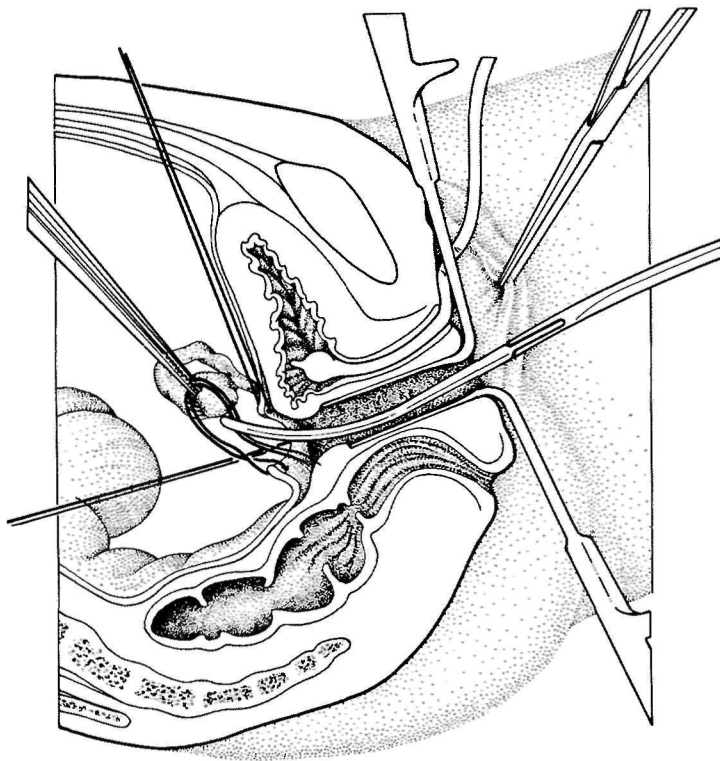
*Fig. VII 4-6: A + B. Geprepareerd  
wordt links en  
rechts van een  
weefselbrug in de  
mediaanlijn.*



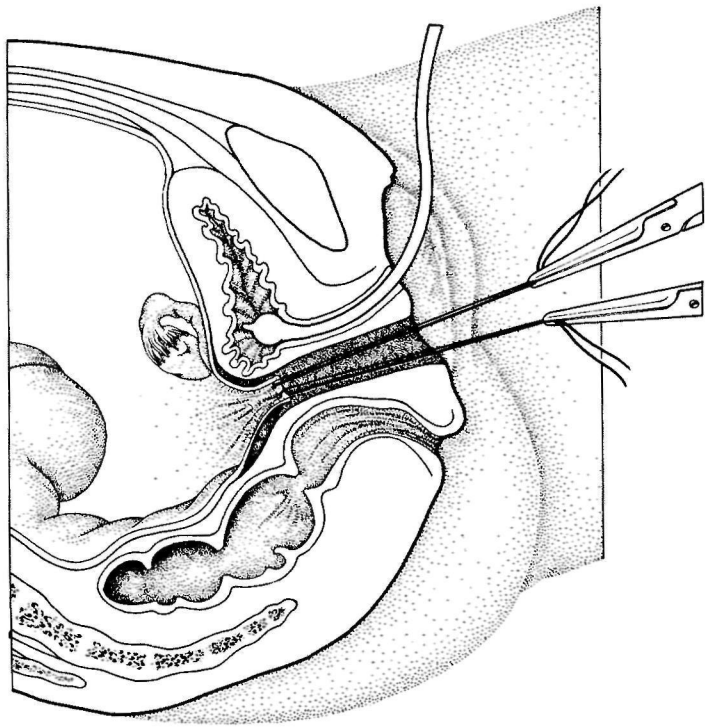
*Fig. VII 4-7: Geprepareerd wordt tot  
het peritoneum bereikt  
is.*



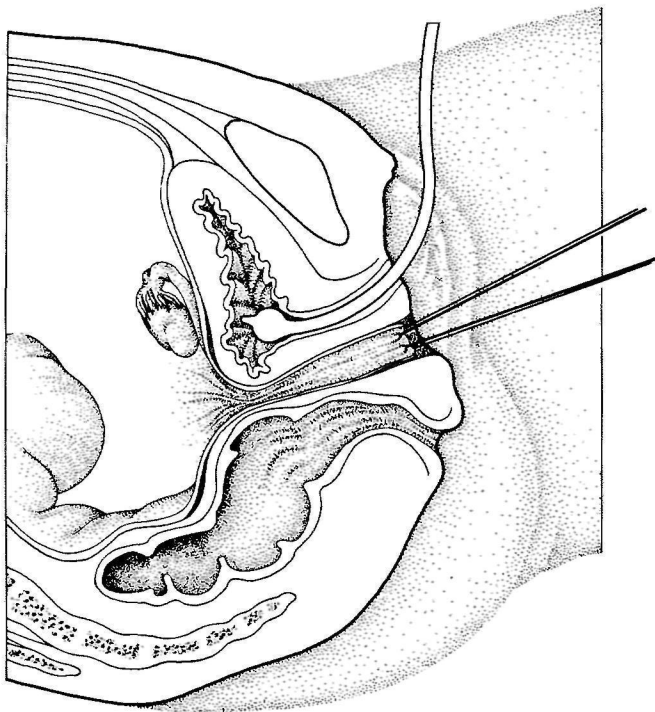
*Fig. VII 4-8: De pelotte opgevoerd in de gedisseceerde holte tussen blaas en rectum is abdominaal zichtbaar. De wondranden van het peritoneum zijn geteugeld met chroomcatguthechtingen.*



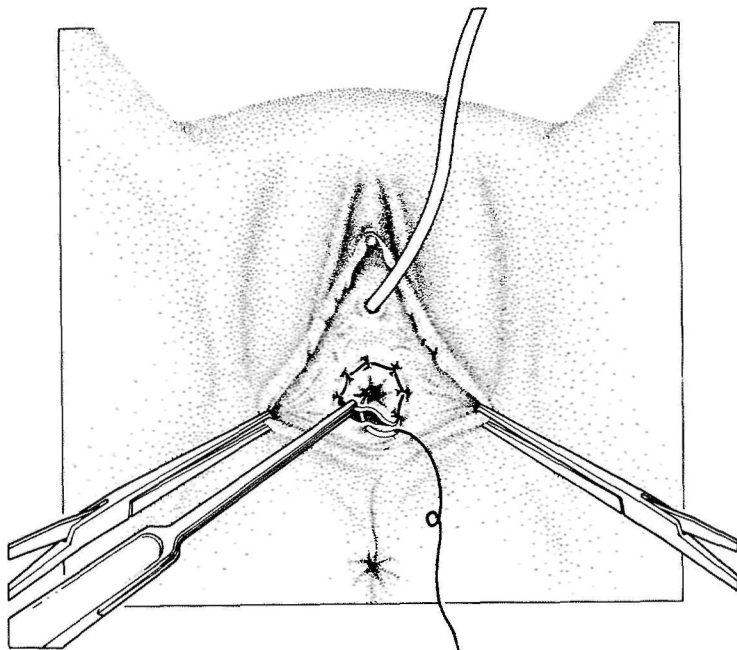
*Fig. VII 4-9: Na instelling van het  
gedisseceerde cavum  
tussen blaas en rectum  
met twee specula,  
wordt van vaginaal uit  
een tamponsang opgevoerd  
die de teugels naar  
buiten brengt.*



*Fig. VII 4-10: Door voorzichtige  
tractie aan de teugels  
wordt het peritoneum  
naar het gedisseceerde  
cavum getransponeerd.*

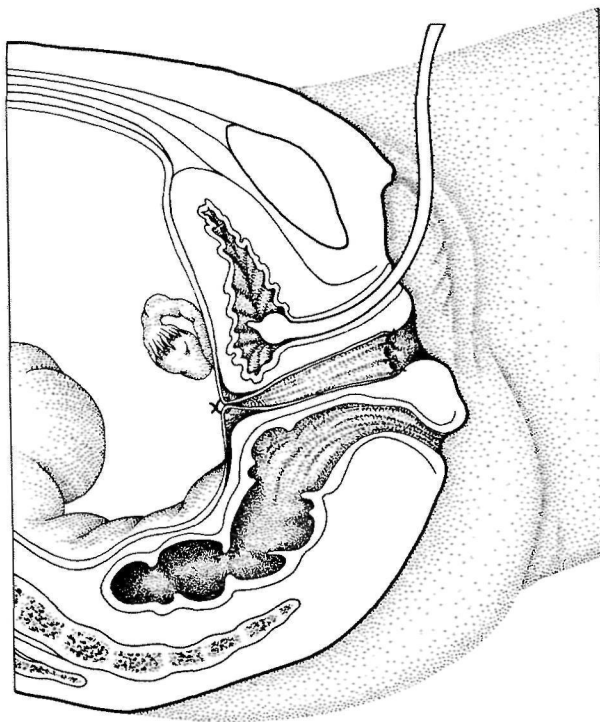


*Fig. VII 4-11: Het peritoneum wordt in contact gebracht met de bekleiding van de rudimentaire vagina.*

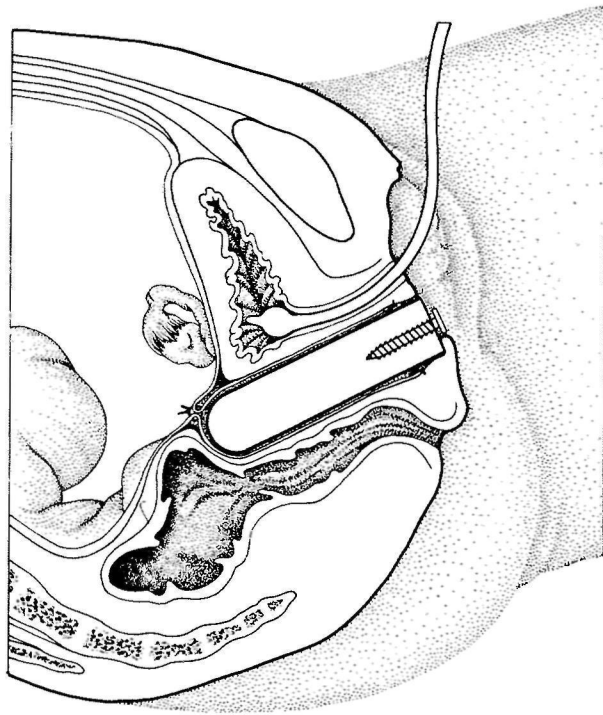


*Fig. VII 4-12: Het peritoneum wordt gefixeerd aan de rudimentaire vagina met acht hechtingen.*

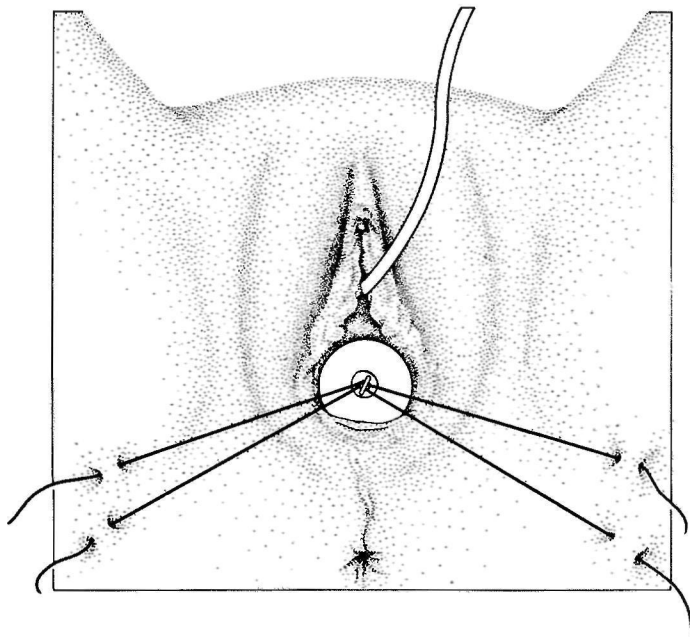




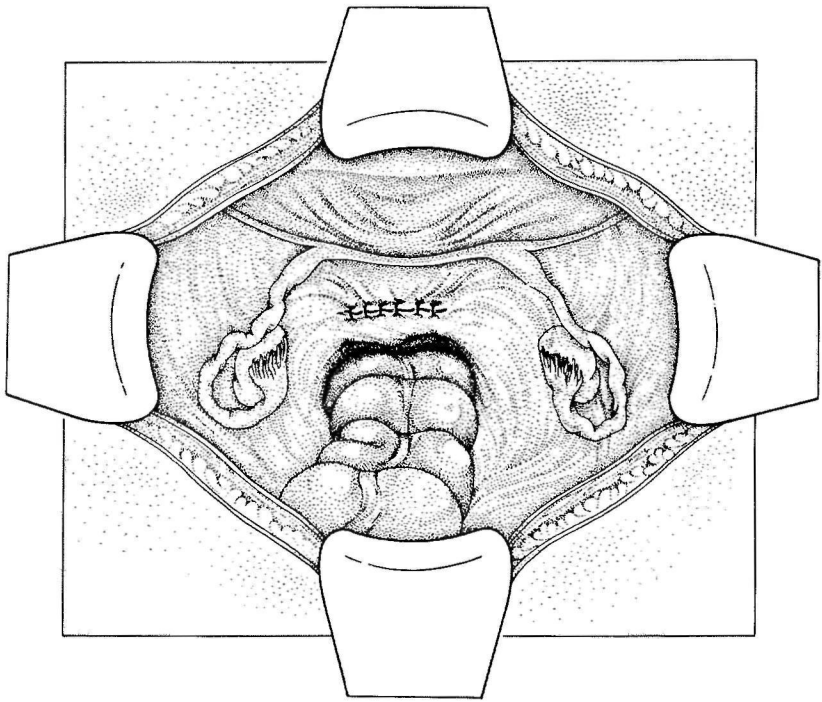
*Fig. VII 4-13: Het peritoneum is  
gefixeerd aan de rudi-  
mentaire vagina.  
De top van de neovagina  
is gesloten.*



*Fig. VII 4-14: Een passende pelotte, gelegen achter de sphincter cunni, is ingebracht.*



*Fig. VII 4-15: De pelotte kan eventueel met enkele hechtingen worden gefixeerd.*



*Fig. VII 4-16: Het peritoneum is abdominaal gesloten.*

minder frequent. Na deze 4 weken wordt geadviseerd de pelotte eerst een half uur uit te laten. Deze pelotte-vrije-periode wordt geleidelijk uitgebreid.

De uitbreiding is afhankelijk van verschillende factoren als: de progressie van het epithelisatieproces van de neovagina; de vrees voor verklevingen met als gevolg verlies aan diepte; de mogelijkheid tot cohabitatie; de motivatie van de patiënte; het door patiënte zelf kunnen constateren van een eventuele dreigende verkorting van de neovagina. De patiënte wordt duidelijk uitgelegd, dat de uitwendige druk op de pelotte uitgeoefend niet te groot mag zijn, zoals bij fietsen, brommer rijden, paardrijden etc.

Het epithelisatieproces verloopt snel tot ongeveer 2 cm vanaf de top van de neovagina. Soms is daar sprake van vorming van granulatieweefsel. Deze granulaties zijn vaak zeer hardnekkig en worden behandeld door het wegknippen hiervan en een enige malen te herhalen behandeling met een 10% zilvernitraat oplossing. Een te frequente behandeling met zilvernitraat heeft een negatieve invloed op de epithelisatie (JONES en ANDREWS, 1981). Bij regelmatige cohabitatie, 3 x per week, wordt de pelotte na behandeling na 1 jaar gestaakt en vindt verdere controle jaarlijks plaats.

## VII.5. COMPLICATIES

### Peroperatief

Patiënte no 2 : tijdens het vaginale tempo ontstond een laesie van het rectum, die in dezelfde zitting gesloten werd. Bij controle was er sprake van een recto-vaginale fistel. Deze werd 3 maanden na de Davydov-operatie chirurgisch gesloten.

Patiënte no 28 : bij het abdominale tempo ontstond een laesie van het rectum, die in dezelfde zitting gesloten werd.

### Postoperatief:

Patiënte no 11 : bij deze patiënte ontstond 2 jaar na de operatie volgens Davydov een recto-vaginale fistel. Deze complicatie maakte de aanleg van een dubbelloops A.P. noodzakelijk die na 2 maanden opgeheven kon worden.

Patiënte no 18 : buikwandabces.

Patiënte no 20 : twee maanden na de Davydov-operatie werd een recto-vaginale fistel geconstateerd, die zich spontaan, zonder chirurgische interventie, na twee maanden sloot.

Patiënte no 28 : tien maanden postoperatief werd een kleine recto-vaginale fistel geconstateerd met als enige klacht van patiënte flatus per vaginam.

Bij 4 patiënten (14,3%) was er postoperatief sprake van een recto-vaginale fistel. Het beloop was als volgt:

- Chirurgisch gesloten : 2
- Spontaan gesloten : 1
- Niet gesloten : 1

Beschadiging van het rectum peroperatief en het gebruik van een starre pelotte postoperatief lagen ten grondslag aan het ontstaan van de recto-vaginale fistel bij patiënte no 2 en 28.

Het is waarschijnlijk dat het rectum bij patiënte no 20 peroperatief beschadigd is, zonder dat dit opgemerkt werd. De oorzaak van het ontstaan van een fistel bij patiënte no 11 is vooralsnog onbekend.

Verkleaving van de top van de neovagina na colpopoiesis met peritoneum deed zich voor bij 6 (21,4%) van de in onze kliniek geopereerde patiënten. Bij 2 patiënten zelfs 2 maal. Drie patiënten verkregen na opheffing van de verklevingen een normale diepte van de vagina.

| Pat. no | frequentie | oorzaak                         | opheffen<br>verkleaving |
|---------|------------|---------------------------------|-------------------------|
| 2       | 2          | recto-vaginale fistel           | 1 x                     |
| 7       | 2          | noncoöperatie                   | 2 x                     |
| 8       | 1          | psychische problematiek         | --                      |
| 12      | 1          | neiging tot expulsie            | 1 x                     |
| 21      | 1          | achterwege laten van<br>pelotte | 1 x                     |
| 26      | 1          | noncoöperatie                   | --                      |

Het optreden van een verkleaving van de top van de neovagina moet als een relatieve complicatie beschouwd worden aangezien deze verklevingen, met name wanneer het verse verklevingen zijn, relatief gemakkelijk opgeheven kunnen worden.

#### VII.6. FOLLOW-UP

De follow-up van de 28 volgens Davydov geopereerde patiënten bedroeg  $35,6 \pm 4,3$  (mean  $\pm$  SEM) maanden. De langste follow-up periode bedroeg 6,2 jaar, de kortste 3 maanden (tabel VII.6.-1.).

De periode waarin de epithelisatie zijn beslag kreeg bedroeg  $8,2 \pm 0,8$  (mean  $\pm$  SEM) maanden. De kortste periode bedroeg 3 maanden de langste 24 maanden. Bij de evaluatie van de epithelisatie vielen de volgende patiënten af: patiënte no 7 in verband met een tweemaal ontstane verkleaving van de top van de neovagina, waarvoor chirurgische interventie noodzakelijk was. Patiënte no 21: éénmaal verkleaving van de top van de neovagina, waarna chirurgische interventie.

Patiënte no 22 : in verband met een te korte follow-up en  
 patiënte no 28 : in verband met een nog aanwezige recto-vaginale fistel.

Tien patiënten ( no 5, 8, 9, 12, 15, 17, 20, 24, 26 en 27), die oraal of lokaal oestrogenen voorgeschreven kregen kwamen in aanmerking voor evaluatie van de epithelisatie. Deze nam  $7,3 \pm 1,1$  (mean  $\pm$  SEM) maanden in beslag. De epithelisatie bij 14 patiënten die geen oestrogenen voorgeschreven kregen (no 1, 2, 3, 4, 6, 10, 11, 13, 14, 16, 18, 19, 23 en 25) was volledig na  $8,8 \pm 1,1$  (mean  $\pm$  SEM) maanden.

Voor de onderzochte patiënten geldt, dat cohabitatie geen positieve invloed lijkt te hebben op de snelheid van epithelisatie. Nogmaals moet erop gewezen worden, dat bij de verwerking van de gegevens wat betreft de epithelisatie patiënten no 7, 21, 22 en 28 uitvallen.

---

|              | Cohabitatie (n=22/18) |                  |                  |
|--------------|-----------------------|------------------|------------------|
|              | vóór compl.epith.     | ná compl.epith.  | geen cohab.      |
|              | (n=13/10)             | (n=9/8)          | (n=6)            |
|              | (mean $\pm$ SEM)      | (mean $\pm$ SEM) | (mean $\pm$ SEM) |
| <hr/>        |                       |                  |                  |
| diepte (cm)  | $10,8 \pm 0,5$        | $9,1 \pm 1,1$    | $11,3 \pm 1,5$   |
|              | (8 - 14)              | (5 - 13)         | (4 - 14)         |
| epitheli-    | $9,4 \pm 1,2$         | $8,5 \pm 1,6$    | $5,7 \pm 0,8$    |
| satie (mnd.) | (3 - 16)              | (4 - 16)         | (4 - 9)          |

---

Dat het succes, wat betreft het anatomisch resultaat, vaak maar niet altijd hetzelfde betekent als een garantie voor de patiënte wat betreft de sexuele beleving -deze gegevens werden anamnestic verkrege- moge blijken uit het volgende:



| n= 22                          | diepte neovagina | diepte neovagina |
|--------------------------------|------------------|------------------|
|                                | > 8 cm           | ≤ 8 cm           |
| bevredigend<br>sexueel leven   | 16               | 2                |
| onbevredigend<br>sexueel leven | 2                | 2                |

Achttien (82%) patiënten hebben een neovagina, die voldoende tot ruim voldoende diep is. Toch hebben 2 patiënten van deze 18 een onbevredigend sexueel leven. Een patiënte, no 4, vertoont kenmerken behorend bij vaginisme; de anatomische verhoudingen zijn goed. Twee patiënten hebben een neovagina korter dan 8 cm en een onbevredigend sexueel leven. Eén van deze patiënten, no 8, is bekend met psychische problematiek. Twee patiënten, no 23 en 26, hebben een neovagina korter dan 8 cm, maar een bevredigend sexueel leven.

Er kan dus een discrepantie tussen het anatomisch resultaat en de tevredenheid van de patiënte met dit resultaat bestaan.

TABEL VII 6-1: Davydov-operatie en follow-up bij 28 patiënten.

| <u>Pat.no.</u> | <u>Lft.</u><br><u>Davydov</u><br><u>(jr/mnd)</u> | <u>Opname</u><br><u>duur</u><br><u>(dgn.)</u> | <u>Postop.</u><br><u>Oestrog.</u><br><u>(oraal/</u><br><u>locaal)</u> | <u>Epithe-</u><br><u>lisatie</u><br><u>(mnd.)</u> | <u>Diepte</u><br><u>vagina</u><br><u>(cm)</u> | <u>Cohab.</u><br><u>na</u><br><u>(mnd)</u> | <u>Cohabitatie</u> | <u>Follow-up</u><br><u>(mnd)</u> | <u>Uterus</u>   |
|----------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|----------------------------------|-----------------|
| 1              | 19/8                                             | 12                                            | -                                                                     | 16                                                | 10                                            | 7                                          | bevredigend        | 43                               | 2 knoppen       |
| 2              | 17/6                                             | 10                                            | -                                                                     | 9                                                 | 4                                             | -                                          | -                  | 11                               | -               |
| 3              | 20                                               | 9                                             | -                                                                     | 5                                                 | 13                                            | -                                          | -                  | 8                                | 1 med.          |
| 4              | 23/3                                             | 17                                            | -                                                                     | 12                                                | 13                                            | 8                                          | vaginisme          | 74                               | 1 med.          |
| 5              | 24/9                                             | 13                                            | oraal                                                                 | 6                                                 | 11                                            | -                                          | -                  | 65,6                             | -               |
| 6              | 16                                               | 12                                            | -                                                                     | 7                                                 | 13                                            | 5                                          | bevredigend        | 22,4                             | hemi li/kn. re. |
| 7              | 17/11                                            | 14                                            | locaal                                                                | 30                                                | 12                                            | 34                                         | bevredigend        | 39,2                             | -               |
| 8              | 30/7                                             | 15                                            | oraal                                                                 | 8                                                 | 5,5                                           | 8                                          | onbevredigend      | 62                               | 2 knoppen       |
| 9              | 21/5                                             | 23                                            | locaal                                                                | 6                                                 | 13                                            | 6                                          | bevredigend        | 38                               | 2 knoppen       |
| 10             | 20/8                                             | 14                                            | -                                                                     | 6                                                 | 14                                            | -                                          | -                  | 38                               | 2 knoppen       |
| 11             | 22                                               | 13                                            | -                                                                     | 6                                                 | 7                                             | 6                                          | bevredigend        | 32                               | 2 knoppen       |
| 12             | 28/11                                            | 16                                            | oraal                                                                 | 8                                                 | 8                                             | 2                                          | onbevredigend      | 74                               | 2 knoppen       |
| 13             | 29/8                                             | N.B.                                          | -                                                                     | 7                                                 | 11                                            | 7                                          | bevredigend        | 14                               | 2 knoppen       |
| 14             | 18/4                                             | 12                                            | -                                                                     | 8                                                 | 12                                            | 6                                          | bevredigend        | 20                               | 1 med.          |
| 15             | 15/11                                            | 10                                            | locaal                                                                | 4                                                 | 14                                            | -                                          | -                  | 8                                | hemi li/kn. re. |

|    |       |    |          |      |    |     |               |      |                |
|----|-------|----|----------|------|----|-----|---------------|------|----------------|
| 16 | 24/3  | 9  | -        | 8    | 9  | 3   | bevredigend   | 26   | 2 knoppen      |
| 17 | 18/5  | 15 | or./loc. | 13   | 9  | 7   | bevredigend   | 28,4 | -              |
| 18 | 17/11 | 21 | -        | 4    | 12 | -   | -             | 14   | 2 knoppen      |
| 19 | 17/9  | 11 | -        | 15   | 9  | 15  | bevredigend   | 17,6 | 2 knoppen      |
| 20 | 19/4  | 15 | locaal   | 6    | 9  | 4   | bevredigend   | 65,6 | 1 med.         |
| 21 | 23/8  | 15 | -        | 30   | 12 | 3   | bevredigend   | 38   | 1 knop re.     |
| 22 | 20/10 | 10 | -        | N.B. | 14 | 1,5 | bevredigend   | 3    | 2 knoppen      |
| 23 | 18/7  | 16 | -        | 4    | 6  | 7   | bevredigend   | 29,6 | 2 knoppen      |
| 24 | 23/7  | 15 | oraal    | 3    | 10 | 1,5 | bevredigend   | 74   | 2 knoppen      |
| 25 | 18/10 | 13 | -        | 16   | 13 | 16  | bevredigend   | 20   | 2 knoppen      |
| 26 | 26/7  | 14 | oraal    | 6    | 5  | 6   | bevredigend   | 41,6 | 2 knoppen      |
| 27 | 30/1  | 12 | locaal   | 13   | 11 | 3   | bevredigend   | 69,2 | 2 kn. li < re. |
| 28 | 21/1  | 12 | or./loc. | N.B. | 10 | 15  | onbevredigend | 20   | 2 knoppen      |

---

## HOOFDSTUK VIII.

### CYTOLOGISCH EN HISTOLOGISCH ONDERZOEK VAN DE NEOVAGINA

Het doel van de plastisch (re)constructieve operatieve ingrepen is in het algemeen tweeledig. In de eerste plaats wordt gestreefd naar een duurzaam functieherstel van het betreffende orgaan of orgaansysteem. Bovendien wordt getracht een anatomisch resultaat te krijgen, dat zo groot mogelijke gelijkenis vertoont met de normaal aanwezige anatomische toestand. In dit hoofdstuk zal met name het tweede aspect aan bod komen aan de hand van literatuurstudie en eigen onderzoek bij patiënten met het M.R.K. syndroom, die een neovagina-plastiek hebben ondergaan.

#### VIII.1. LITERATUUROVERZICHT

Cytologisch onderzoek van het vagina-epitheel bij vrouwen in de geslachtsrijpe periode vertoont een beeld, dat wisselt in de verschillende fasen van de cyclus.

DIERKS (1927) nam bij 30 patiënten in verschillende fasen van de cyclus biopsieën en kon hiermee aantonen dat vagina-epitheel cyclisch reageert op hormonale stimuli.

Onder invloed van oestrogenen ondergaan oppervlakkige cellen een toenemende rijping en komen de epitheliale cellen in losser verband te liggen. Grote basofiele cellen rijpen, de nuclei worden kleiner ten gevolge van schrompeling van nucleair plasma (pyknose). Hoe meer er sprake is van oestrogenen-invloed, des te meer eosinofiele cellen worden gezien. Dit weerspiegelt zich in een hoge karyopyknotische index (K.P.I.), waaronder verstaan wordt de ratio eosinofiele = oppervlakkige cellen (stratum corneum) ten opzichte van basofiele (stratum spinosum en cylindricum) cellen.

Onder invloed van progesteron verliezen de epitheliale cellen hun turgor, krijgen omgevouwen randen en gaan klonteren (crowding and folding). Het aantal eosinofiele cellen neemt af, waardoor de K.P.I. vermindert (STOLTE, 1973; SCHNELL, 1975). De vagina-uitstrijk geeft de respectievelijke activiteit van de geslachtshormonen weer op het tijdstip van cytologisch onderzoek. Vanzelfsprekend, zonder dat dit de exacte laboratoriumwaarden weergeeft. Onder invloed van oestrogenen wordt in de uitstrijk 60-80% oppervlakkige cellen aangetroffen met karyopyknotische kernen; onder invloed van progesteron 60-70% intermediaire cellen (SCHAUDE, 1978).

De epithelisatie en een al dan niet cyclisch reageren op verschillende hormonale stimuli werden bij verschillende neovagina-plastieken bestudeerd.

#### Geen transplantaat

KANTER (1935) vond bij de constructie van een neovagina, zonder dat er gebruik gemaakt werd van een transplantaat, dat deze tenslotte geheel met plaveiselepitheel bedekt werd. WHARTON (1938) constateerde dat de epithelisatie bij 4 patiënten na 2 tot 4 maanden compleet was. Hij nam aan dat het epitheel groeide vanuit de sinus urogenitalis. Bij Wharton bestond daarom enige aarzeling om dissectie zonder transplantaat toe te passen, indien een rudimentaire vagina afwezig was met een aplasie van de labia minora. AYRE (1944) vervolgde een patiënte geopereerd volgens de methode Wharton dagelijks gedurende 2 maanden, nadat er sprake was van een volledige epithelisatie. Hij kon cyclische verschillen aantonen.

MORACCI en BERLINGIERI (1973) vonden evenals Wharton een epithelisatie, vanuit de introitus optredend, die na 3 maanden voltooid was. Bij 7 onderzochte patiënten vonden zij een toenevende dikte van de oppervlakkige laag. Bovendien was er een duidelijke reactie op toediening van oestrogenen in het celuitstrijkpreparaat.

Indien men gebruik maakt van een transplantaat bij de bekleding van de neovagina zijn de volgende vragen belangrijk: behoudt het transplantaat zijn oorspronkelijke structuur of wordt het op den duur vervangen door epitheel afkomstig van de rudimentaire vagina, of moet als derde mogelijkheid gedacht worden aan behoud van de structuur van het transplantaat, maar met zulke wijzigingen, dat er bijvoorbeeld cyclische cellulaire veranderingen in optreden respectievelijk glycogeen aantoonbaar is.

#### Huidtransplantaat

Welke zijn de bevindingen als huid als transplantaat bij constructie van de neovagina gebruikt wordt? Goed vergelijkbaar klinisch onderzoek werd niet verricht.

FROST (1967) stelde, dat het cytologisch hormonale reactiepatroon van de neovaginale grafts niet geheel normaal is en dat opvallend veel kernloze plaveiselcellen gevonden worden. ULFELDER (1968) vervolgde 6 patiënten, geopereerd volgens McIndoe jaren lang cytologisch. Hij vond een ongewoon hoog percentage plaveiselepitheelcellen zonder kern. Een patiënte werd, terwijl zij een basale temperatuurcurve bijhield, gedurende 2 opeenvolgende maanden cytologisch gecontroleerd. Een correlatie tussen de basale temperatuurcurve en de verdeling van de oppervlakkige cellen was niet aantoonbaar. Cyclische cellulaire veranderingen konden SARGIS et al. (1960) ook niet aantonen. KOENS (1963) concludeerde aan de hand van cytologisch en histologisch onderzoek, dat de wand van de neovagina de histologische bouw van normale huid bezit. EVANS (1967, 1978) daarentegen vond wel een duidelijk cyclisch patroon wanneer dagelijks vaginale cytologie werd afgenomen. Deze was niet te onderscheiden van het patroon bij normaal aanwezig vaginaal epitheel. Ook MASTERS en JOHNSON (1961) vonden cyclische veranderingen op cellulair niveau in de neovagina. LANG (1980), die de mesh skin graft toepastte, vond cyclisch afhankelijke celveranderingen bij cy-

tologisch onderzoek met opvallende clusters met kernloze cellen.

ULFELDER (1968) vond een normale hoeveelheid glycogeen in de oppervlakkige laag bij een patiënte met een neovagina-plastiek zonder transplantaat. Echter niet in de neovagina met een huidtransplantaat. ROBERT (1961) kon alleen dan glycogeen aantonen, indien het transplantaat niet was aangeslagen bij patiënten geopereerd volgens McIndoe. Daarentegen vonden WHITACRE en WANG (1944) bij herhaalde biopsiën na een Thiersch graft een toename van glycogeen. Ook MILLER et al., (1945) vonden glycogeen bevattend transplantaat. Bij histologisch onderzoek was er sprake van gelaagd plaveiselepitheel, niet te onderscheiden van normale vaginale bekleding. Ook met cytologisch onderzoek vonden zij steeds normale hoeveelheden glycogeen met een top bij de oestrogenenpiek. Gedurende de cyclus vonden zij een toename van cornificatie en een afname van het aantal leucocyten. Complete leucopenie bij een top van cornificatie, daarna een toename van leucocyten en folded en gefragmenteerde cellen. Ook ADAMS (1943) en EVANS (1967) toonden glycogeen aan. PIERCE et al. (1956) vonden een opvallend grote hoeveelheid glycogeen bij een patiënte die 20 jaar tevoren een neovagina-plastiek met een thick skin had ondergaan.

KUNZ en SCHREINER (1978) stelden, dat een neovagina volgens McIndoe reeds na twee à drie weken volledig geëpitheliseerd is. Hiertegenover staat de mening van BERGER en EDUAH (1978), die verschillende methoden (1 x geen transplantaat, 2 x sigmoid, 3 x gesteelde huidlappen, 8 x vrij huidtransplantaat, 4 x amnionvlies) onderzochten. Volgens hen dient de bekleding van de neovagina in alle gevallen slechts als een matrix, die in 1-3 jaar door vanuit het introitusgebied doorgroeiend meerlagig plaveiselepitheel vervangen wordt.

SHEARES (1960) verwijderde bij één patiënte met het M.R.K. syndroom een conisch weefselfragment tussen blaas en rectum. Hier-

in trof hij 2 buisvormige structuren aan, bedekt met plaveisel-epitheel. Bij 9 patiënten werd tijdens de neovagina-plastiek weefsel verwijderd voor onderzoek. Eenmaal werd een buisvormige structuur gevonden, geduid als rudimentaire buis van Müller. Bij 3 patiënten werd plaveiselepitheel aangetroffen of klierbuisvormige structuren in het mediane septum. Sheares concludeerde aan de hand van de operatieresultaten dat het nieuwe epitheel dat de neovagina bedekt, hoofdzakelijk afkomstig is van het vestibulaire epitheel. Hij veronderstelde dat embryologische elementen invloed kunnen uitoefenen op de uitgroeiende epitheliale cellen, waardoor een snellere epithelisatie kan optreden. Een zelfde hypothese hadden RIVA en HARDING (1954). Ook COUNSELLER (1948) veronderstelde dat epitheliale eilandjes aanwezig zijn als resten van de buizen van Müller in het losmazige weefsel tussen blaas en rectum. In een geval kon hij inderdaad histologisch de aanwezigheid van plaveiselepitheel aantonen.

Behoudt de getransplanteerde huid zijn oorspronkelijke epitheliale kenmerken?

Metaplastische veranderingen in het overgangsgebied vestibulum vaginae en huidtransplantaat konden niet worden aangetoond door WHITACRE en WANG (1944), RIVA en HARDING (1954), NARIK en ROSCHITZ (1955) en PIERCE et al., (1956). ROBERT (1961) vond geen enkele histologische verandering van het huidtransplantaat. WILFLINGSIEDER (1980), die de mesh graft toepast, vond nog epidermale structuren van de neovagina 3 jaar na de ingreep. LANG (1980), die gebruik maakte van dezelfde techniek, trof bij histologisch onderzoek regelmatig gevormd verhoornend plaveiselepitheel aan.

WHITACRE en ALDEN (1951), die tot 11 maanden na de ingreep met een full thickness transplantaat een negroïde patiënte vervolgden, concludeerden dat de skin graft overleeft en niet vervangen wordt door invasie van epitheel afkomstig van de introitus. Histologisch onderzoek toonde een reductie, geen verdwijning



van pigment aan. Ook was er behoud van huidkenmerken. RIVA en HARDING (1954) en EVANS (1967, 1978), die bij een vergelijkbare patiënte een McIndoe plastiek verrichtten, konden ook pigment blijven aantonen. PIERCE et al. (1956) hadden een vergelijkbare patiënte, die zij 20 jaar na de ingreep terugzagen. Bij inspectie zagen zij een normale vaginale bekleding. Bij histologisch onderzoek waren haarfollikels, talg-, zweetklieren en pigment totaal afwezig.

Er was een toename in aantal en hoogte van de huidpapillen. Het epitheel was verdikt, maar het stratum corneum was dunner, de keratinisatie was verminderd. WHITACRE en WANG (1944) zagen 22 weken post operationem bij histologisch onderzoek ook dik epitheel en vergrote papillen. Zij namen geen ingroei vanuit de introitus waar. ADAMS (1943) trof bij 2 patiënten met een split skin graft na 3 maanden een stratum granulosum van 3-5 cellagen aan. Na 1 jaar was er nog slechts één cellaag. De papillen waren na 1 jaar groter en talrijker geworden.

Concluderend kan worden gesteld, dat bij neovagina-plastieken, waarbij gebruik wordt gemaakt van huidtransplantaten dit transplantaat niet vervangen wordt door epitheel groeiend vanuit de introitus. Het transplantaat blijft dus huid. Wel treden er veranderingen op zoals een toename van het aantal papillen. Het is onwaarschijnlijk, dat er een fraai cyclisch reactiepatroon op cellulair niveau is. In die gevallen waarbij een normale bekleding van de neovagina gevonden wordt, is het transplantaat waarschijnlijk niet aangeslagen.

#### Darmtransplantaat

Indien bij de neovagina-plastiek gebruik wordt gemaakt van darm zag ROBERT (1961) bij histologisch onderzoek geen veranderingen tot normaal vagina-epitheel. NARIK en ROSCHITZ (1955) verrichtten bij 4 patiënten een neovagina-plastiek volgens Schubert. Bij histologisch onderzoek van de neovagina werd normaal darm-

weefsel gevonden. Ook werd geen cellulaire reactie gezien na toediening van een oestrogenen bevattend preparaat. GYÖRY et al. (1971) construeerden bij 10 patiënten met het M.R.K. syndroom een neovagina met een sigmoidilis. Zij vonden bij cytologisch onderzoek, wanneer er sprake was van hormonale veranderingen, een effect op de epitheel cellen van het geïmplanteerde darmstuk. Welk effect werd niet vermeld. Bij histologisch onderzoek is er behoud van de darmhistologie met afgeplat oppervlakkig cylinderepitheel en afsluiting van de darmklieren. WILFLINGSIEDER (1980) vond bij een muscularis-mucosa graft met behulp van dunne darm binnen 12-18 maanden een verandering in afgeplat epitheel en een fragmentatie van de tunica muscularis, die vervangen werd door los bindweefsel.

#### Amnionvliestransplantaat

TÖZÜM (1976) vervolgde 21 patiënten geopereerd volgens de methode Brindeau. Bij alle patiënten werden biopsieën genomen van de 1e t/m 6e postoperatieve maand. In het vaginale epitheel werden metaplastische veranderingen aangetroffen evenals verhoorning van deze epitheliale cellen. Ook bevatten de epitheelcellen bij alle patiënten glycogeen. NARIK en ROSCHITZ (1955) constateerden dat het amnion na enige dagen afgestoten werd. De neovagina wordt bekleed door epitheel afkomstig van de introitus. Op cytologisch niveau konden SNOECK et al. (1948) veranderingen zien ten gevolge van hormonale stimuli. Zij zagen bovendien eilandjes van epitheel in de neovagina ontstaan en een uitgroeien vanuit de introitus. LUISI (1978) controleerde 2 patiënten, die hij geopereerd had volgens Brindeau, tot 7 jaar na de ingreep. Hij vond de neovaginae bedekt met normaal vagina-epitheel. Volgens FANCIULLI (1978) treedt er geen epithelisatie op vanuit de introitus, maar een verandering van het transplantaat zelf.

Bij de patiënten, die een colpopoiesis met peritoneum hadden ondergaan, vond DAVYDOV (1977) bij cytologisch onderzoek onmiddellijk na de ingreep ontstekingsreacties met een destructie van het peritoneale mesothel. Dit gaat gepaard met necrose, acute ontstekingsverschijnselen, leucocyten infiltratie, fibroblast proliferatie en nieuwvorming van vaten. Binnen drie weken vond er reeds epithelisatie van het oppervlak van de neovagina door uitgroei van het aanwezige vaginale epitheel plaats. Na twee maanden werden alleen nog plaveiselcellen gevonden. Dit werd ook door histologisch onderzoek aangetoond. In een aantal gevallen correleerde de cytologie met fasen van de menstruele cyclus.

Als bijzonderheid moet worden opgemerkt dat WHARTON (1938) een bevinding van YOUNG vermeldde. Deze trof bij histologisch onderzoek bij een patiënte die een colpopoiesis met peritoneum had ondergaan metaplasie aan, waarbij de normale histologische elementen van het peritoneum zich veranderd hadden in cylinder-epitheel. Daarentegen konden VERBENKO en KIPARISOV (1968) bij histologisch onderzoek van de neovagina geen transformatie van peritoneum aantonen.

### VIII.2. EIGEN ONDERZOEK

Zeven patiënten die geopereerd waren volgens de methode Davydov werden cytologisch vervolgd van  $12 \pm 3,8$  tot  $40 \pm 6$  weken (mean  $\pm$  SEM) post operationem. Opvallend was dat 36 maal (51,4%) metaplastisch veranderde cellen werden aangetroffen in het overgangsgebied tussen rudimentaire vagina en peritoneum. Gedurende de eerste 12 weken was het onmogelijk om de K.P.I. te bepalen gezien de heftige ontstekingsreacties. Drie weken na de colpopoiesis konden reeds plaveiselepitheelcellen in de neovagina

worden aangetroffen en ongeveer tegelijdertijd squameus metaplastische cellen. Mesotheelcellen kunnen naast plaveisel-epitheel gezien worden tot 10 weken na de ingreep. Bovendien werd bij gynaecologisch onderzoek op den duur steeds een anatomische situatie aangetroffen, die niet te onderscheiden was van een status na uterusextirpatie. Dit was de reden om een cytologisch en histologisch onderzoek te doen met als doel na te gaan of de bekleding van de neovagina, geconstrueerd met peritoneum dezelfde wordt als van een normale vagina.

#### MATERIAAL EN METHODEN

In de periode mei-juni 1981 werden 27 patiënten opgeroepen voor cytologisch en histologisch onderzoek van de neovagina. Alle patiënten waren geopereerd volgens de two-stage methode van Davydov. Het betrof 26 patiënten met het M.R.K. syndroom en één mannelijke pseudohermafrodit, patiënte no 17. Drie patiënten reageerden niet op de schriftelijke oproep. Na mondelinge uitleg gaven 24 patiënten hun toestemming voor het onderzoek.

Tenminste twee maal werd cytologisch onderzoek van de neovagina verricht. Gestreefd werd naar een interval tussen de cytologische onderzoeken van 2 à 3 weken. Op deze wijze hoopten wij cytologie te verkrijgen in de verschillende fasen van de cyclus. Het uitstrijkje werd afgenomen met een wattenstokje van de laterale wand van de neovagina ongeveer 6 cm vanaf de introitus, ruim boven de overgang van de rudimentaire vagina en de neovagina. Het wattenstokje werd afgestreken op een objectglaasje en na fixatie voor verdere bewerking gebracht naar de afdeling Pathologische Anatomie. De preparaten werden steeds onderzocht door dezelfde analiste, waarbij speciaal aandacht werd besteed aan de K.P.I. Om de K.P.I. te bepalen werden steeds 100 cellen geteld, vergroting 100 x.

Bij 22 patiënten werd histologisch onderzoek verricht (bij patiënte no 4 werd hiervan afgezien in verband met een vaginistisch reactiepatroon). Met een Schumacher biopsietang werd na locale, subepitheliale, verdoving met 1 cc lidocaine een biopsie genomen van het zelfde gebied waar ook de cytologie afgenomen was. De preparaten werden gefixeerd in 10% neutrale gebufferde formaline, ingesloten in paraffine en gesneden op 4 micron. Kleuringen: hematoxiline-eosine (H+E), periodic acid Schiff stain (PAS) met en zonder diastase voorbehandeling, Alcian Blue en Elastica - van Gieson.

Eenmaal werd bij iedere patiënte, tijdens een polikliniekbezoek voor cytologisch onderzoek, de hormonale status vastgelegd door de bepaling van LH, FSH,  $17\beta$ -oestradiol en progesteron. (Voor RIA bepalingen zie IX.3.). Progesteron bepalingen werden gedaan zoals door Thomas et al. (1977) beschreven. De fase van de cyclus waarin de patiënten waren werd mede bepaald door de gegevens verkregen door VAN GEELEN et al. (1981), die hormonaal onderzoek verrichtten bij 27 vrouwen met een regulaire cyclus.

## RESULTATEN

De cytologische en hormonale gegevens zijn vermeld in tabel VIII.2.-1. Het is mogelijk bij patiënten, die een colpopoiesis met peritoneum hadden ondergaan de K.P.I. te bepalen. Een goede correlatie werd gevonden tussen cytologie van de neovagina en de hormonale status in de luteale fase van de cyclus (progesteron  $> 1,5$  ng/ml). Een lage K.P.I. werd gevonden bij no 1, 2, 5, 10, 11, 12, 16, 19, 21 en 27. Alleen no 3 had een hoge K.P.I. Bij een hypo-oestrogene status en indien er enige progesteronactiviteit is, zoals vroeg folliculair of periovulatoir (progesteron 0,4-1,5 ng/ml) werd ook een lage K.P.I. aangetroffen zoals bij no 4, 7, 20, 22 en 28. Bij no 17 is de K.P.I. vanzelfsprekend eveneens laag. Een hogere K.P.I. kon bepaald worden indien de hormoonbepalingen aannemelijk maakten dat patiënte in de folliculaire fase van haar cyclus was

TABEL VIII 2-1: Cytologisch en hormonaal onderzoek bij 24 patiënten, geopereerd volgens Davydov.

| <u>Patiënt<br/>no.</u> | <u>Interval<br/>operatie-<br/>cytologieI<br/>(dg.)</u> | <u>KPI-I</u> | <u>Interval<br/>KPI-I/II<br/>(dg.)</u> | <u>KPI-II</u> | <u>LH<br/>(mIU/mL)</u> | <u>FSH<br/>(mIU/mL)</u> | <u>OE<br/>(pg/mL)</u> | <u>Prog.<br/>(ng/mL)</u> | <u>Hormon. onderz.<br/>bij KPI-I/II</u> |
|------------------------|--------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------|---------------|------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------------------------|
| 1                      | 1741                                                   | 12/88        | 14                                     | 12/88         | 25,0                   | 3,4                     | 55                    | 1,7                      | I                                       |
| 2                      | 342                                                    | 14/86        | 14                                     | 12/88         | 14,0                   | 2,3                     | 120                   | 5,0                      | II                                      |
| 3                      | 196                                                    | 25/75        | 21                                     | 59/41         | 320,4                  | 2,3                     | 150                   | 8,3                      | II                                      |
| 4                      | 2307                                                   | 11/89        | 15                                     | 6/94          | 21,0                   | 5,2                     | 76                    | 0,5                      | II                                      |
| 5                      | 2018                                                   | 26/74        | 14                                     | 10/90         | 26,0                   | 7,6                     | 130                   | 2,2                      | II                                      |
| 6                      | 565                                                    | 6/94         | 15                                     | 78/22         | 13,0                   | 2,7                     | 53                    | 0,4                      | II                                      |
| 7                      | 1189                                                   | 10/90        | 14                                     | 16/84         | 23,0                   | 4,1                     | 110                   | 0,9                      | II                                      |
| 9                      | 1175                                                   | 39/61        | 21                                     | 23/77         | 18,0                   | 5,9                     | 59                    | 0,5                      | II                                      |
| 10                     | 1111                                                   | 16/84        | 14                                     | 35/65         | 27,0                   | 4,0                     | 71                    | 2,3                      | II                                      |
| 11                     | 880                                                    | 23/77        | 18                                     | 24/76         | 25,0                   | 4,7                     | 71                    | 3,2                      | II                                      |
| 12                     | 2221                                                   | 27/73        | 15                                     | 12/88         | 8,9                    | 3,0                     | 91                    | 6,6                      | II                                      |
| 13                     | 407                                                    | 66/34        | 13                                     | 50/50         | 16,0                   | 4,7                     | 92                    | 0,5                      | II                                      |
| 15                     | 199                                                    | 24/76        | 14                                     | N.T.B.        | 26,0                   | 3,2                     | 120                   | 9,2                      | II                                      |
| 16                     | 727                                                    | 32/68        | 14                                     | 22/78         | 13,0                   | 4,2                     | 220                   | 13,0                     | II                                      |
| 17                     | 908                                                    | 7/93         | -                                      | -             | 77,0                   | 71,0                    | <20                   | -                        | I                                       |

|    |      |        |    |       |       |     |     |      |    |
|----|------|--------|----|-------|-------|-----|-----|------|----|
| 18 | 350  | 10/90  | 8  | 14/86 | 11,0  | 3,8 | 68  | 0,4  | II |
| 19 | 551  | 13/87  | 14 | 8/92  | 32,0  | 2,4 | 110 | 4,0  | II |
| 20 | 2013 | 13/87  | 14 | 23/77 | 29,0  | 4,7 | 75  | 0,9  | II |
| 21 | 1119 | 31/69  | 14 | 32/68 | 6,3   | 3,8 | 190 | 18,0 | II |
| 22 | 69   | N.T.B. | 21 | 13/87 | 11,0  | 4,8 | 52  | 0,6  | II |
| 23 | 901  | 12/88  | 14 | 14/86 | 18,0  | 2,6 | 110 | 0,4  | II |
| 25 | 556  | 46/54  | 21 | 43/57 | 130,0 | 3,8 | 73  | 0,5  | I  |
| 27 | 2195 | 11/89  | 14 | 9/91  | 30,0  | 3,5 | 180 | 22,0 | II |
| 28 | 558  | 52/48  | 21 | 7/93  | 16,0  | 4,1 | 81  | 1,5  | II |

---

( no 6, 13 en 25). Opvallend is dat bij een laag progesteron gehalte en een normo-oestrogene status de K.P.I. ook laag kan zijn, no 9, 18 en 23. Met histologisch onderzoek werd bij deze patiënten ook een laag glycogeen gevonden (zie tabel VIII.2.-2.). Een veranderend proces op cellulair niveau wordt gesuggereerd door het cytologisch onderzoek bij de patiënten 3,6 en 28. Bij 5 patiënten ( no 10,13, 17, 19 en 28) werden cytologisch in de neovagina cylindercellen aangetroffen (fig. VIII.2.-1.).

Het histologisch onderzoek is samengevat in tabel VIII.2.-2. Alle biopsieën hadden een adequate hoeveelheid bedekkend epitheel en subepitheliaal weefsel, dikte 4-5 mm.

Mesotheel werd bij het histologisch materiaal niet aangetroffen. Vrijwel altijd bestond de bekleding van de neovagina uit plaveiselepitheel. Bij sommige patiënten was dit epitheel licht gekeratiniseerd. Vaak werd ook glycogeen aangetroffen. In alle gevallen vertoonde het bedekkend epitheel een squameuze metaplasie. De ondergrens was vlak of vertoonde uitlopers in het subepitheliale weefsel (fig. VIII.2.-2 en 3.).

Soms werd atypie of atypisch regeneratief epitheel gezien. Dysplasie of (pre-)maligne afwijkingen werden niet aangetroffen. Naast plaveiselepitheel werd bij 9 patiënten cylinderepitheel gezien in de oppervlakkige laag of subepitheliaal. Bij 2 patiënten, no 13 en 19, werden cylindercellen alleen bij cytologisch onderzoek gevonden. Buisvormige structuren met histologische en histochemische kenmerken van de buizen van Müller werden bij 4 patiënten, no 10, 17, 18 en 28, aangetroffen. Deze buisvormige structuren lagen apart of in groepjes bijeen en de lumina werden begrensd door een enkele laag cuboïde tot hoog cilindrische cellen (fig. VIII.2.-4.). Intracellulair werd mucussubstantie gevonden die zichtbaar gemaakt kan worden met Alcian Blue en PAS kleuring na voorbehandeling met diastase. Cilïae werden aangetoond bij 3 van de 4 patiënten. De relatie van de buisvormige structuren met het plaveiselepitheel wissel-



TABEL VIII 2-2: Histologisch onderzoek bij 23 patiënten,  
geopereerd volgens DAVYDOV.

| <i>Patiënt<br/>no.</i> | <i>Interval operatie<br/>- histologie (dg.)</i> | <i>Cylinderepi-<br/>theel <sup>1</sup></i> | <i>Epitheliaal<br/>glycoeen <sup>2</sup></i> |
|------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1                      | 1741                                            |                                            | 1+                                           |
| 2                      | 356                                             |                                            | 2+                                           |
| 3                      | 196                                             |                                            | 3+                                           |
| 5                      | 2018                                            |                                            | 0                                            |
| 6                      | 565                                             |                                            | 2+                                           |
| 7                      | 1189                                            |                                            | 1+                                           |
| 9                      | 1175                                            |                                            | 0                                            |
| 10                     | 1111                                            | P/T                                        | 1+                                           |
| 11                     | 862                                             | T                                          | 4+                                           |
| 12                     | 2221                                            |                                            | 1+                                           |
| 13                     | 407                                             | C                                          | 0                                            |
| 15                     | 199                                             |                                            | 0                                            |
| 16                     | 727                                             |                                            | 2+                                           |
| 17                     | 908                                             | P                                          | 1+                                           |
| 18                     | 350                                             | P                                          | 1+                                           |
| 19                     | 551                                             | C                                          | 2+                                           |
| 20                     | 2013                                            | T                                          | 1+                                           |
| 21                     | 1119                                            |                                            | 1+                                           |
| 22                     | 69                                              | T                                          | 1+                                           |
| 23                     | 901                                             |                                            | 1+                                           |
| 25                     | 535                                             |                                            | 4+                                           |
| 27                     | 2195                                            |                                            | 1+                                           |
| 28                     | 558                                             | P                                          | 3+                                           |

<sup>1</sup> P = paramesonefrisch type.

T = talgklier type

C = alleen bij cytologisch onderzoek gevonden

<sup>2</sup> Gradatie van 0 tot 4+, waarbij 4+ gelijkwaardig is aan normaal vagina-epitheel.

de. Bij alle 4 patiënten liggen ze ingebed in of zijn verbonden met het plaveiselepitheel. Enige buisvormige structuren vertonen squameuze metaplasie terwijl de rest van het lumen bedekt is met cylindercellen (fig. VIII.2.-5.). Ook worden buisvormige structuren gezien, die geheel in het subepitheliale weefsel liggen zonder een duidelijke verbinding met het bedekkend plaveiselepitheel (fig. VIII.2.-4). In 2 gevallen strekken de lumina van de buisvormige structuren zich uit en hadden verbinding met het bekledend plaveiselepitheel van de neovagina (fig. VIII.2.-6.).

Daarnaast werden bij 4 patiënten, no 10, 11, 20 en 22, talgklieren aangetroffen in de wand van de neovagina (fig. VIII.2.-7.). De talgklieren bevatten grote angulaire cellen met korrelig Alcian Blue- en PAS- negatief cytoplasma.

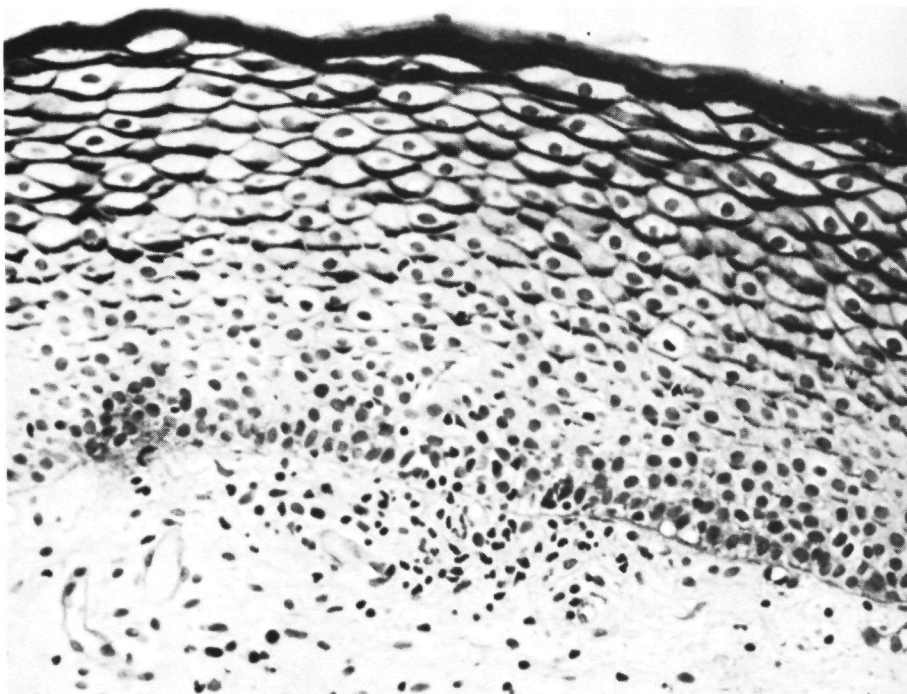
### VIII.3. BESCHOUWINGEN

Cytologisch onderzoek bij 24 patiënten die een colpopoiesis met peritoneum hadden ondergaan liet een beeld zien dat overeenkwam met de hormonale status op dat moment. Bovendien laten 5 patiënten zien, dat de neovagina een functioneel doel-orgaan is voor oestrogenen: no 13 en 25 door de hoge K.P.I. en no 3, 6 en 28 door een verandering van de K.P.I..

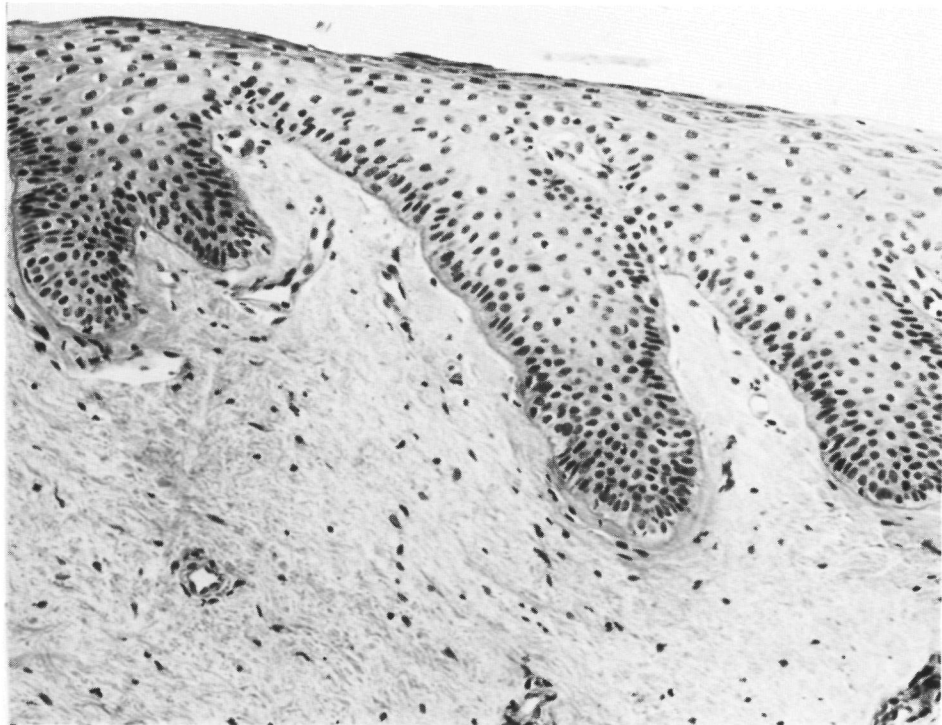
Histologisch onderzoek van de neovagina werd verricht bij 23 patiënten. Peritoneum kon niet worden aangetoond ook waren er geen aanwijzingen voor de theorie dat mesotheelcellen door squameuze metaplasie veranderen in plaveiselepitheel. In 19 van de 23 biopsieën werd glycogeen aangetoond in de oppervlakkige lagen. Zeven van de 23 patiënten hadden buisvormige structuren in het bedekkend plaveiselepitheel of subepitheliale weefsel. Belangrijk is de bevinding dat het cylinderepitheel overgaat in metaplastisch plaveiselepitheel. Dit en de histologisch aangetoonde aanwezigheid van paramesonefrische ducti roept tenminste de suggestie op, dat uit deze ducti een zich bekledend plavei-



*Fig. VIII 2-1: Cylindercellen in het uitstrijkje.  
(Papanicolaou, 100x).*



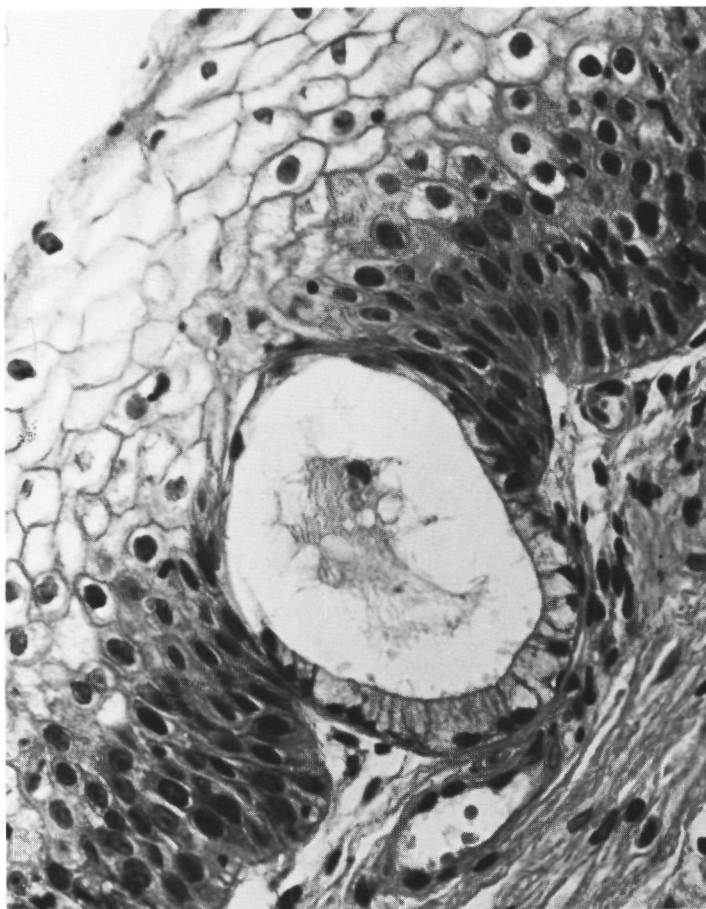
*Fig. VIII 2-2: Squameuze metaplasie van het bedekkend epitheel. De ondergrens is vlak. Er bevindt zich glycogeen in het bedekkend epitheel. (P.A.S., 16x).*



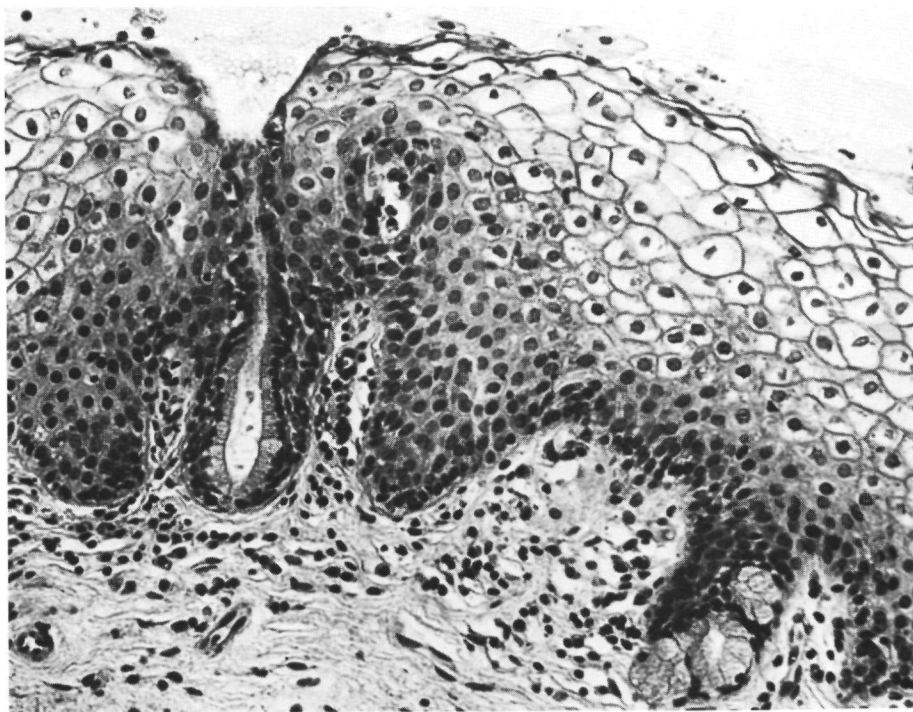
*Fig. VIII 2-3: Het bekleedend plaveiselepi-  
theel vertoont bij deze  
patiënte multiple uitlopers  
in het subepitheliale weefsel.  
De squameus metaplastische  
veranderingen zijn minder  
uitgesproken dan in Fig. VIII  
2-2. (H.+E., 10x).*



*Fig. VIII 2-4: Paramesonefrische buisvormige structuren in de submucosa. Het bekledend plaveiselepi- theel is zichtbaar aan de onderzijde. (H.+E., 10x).*

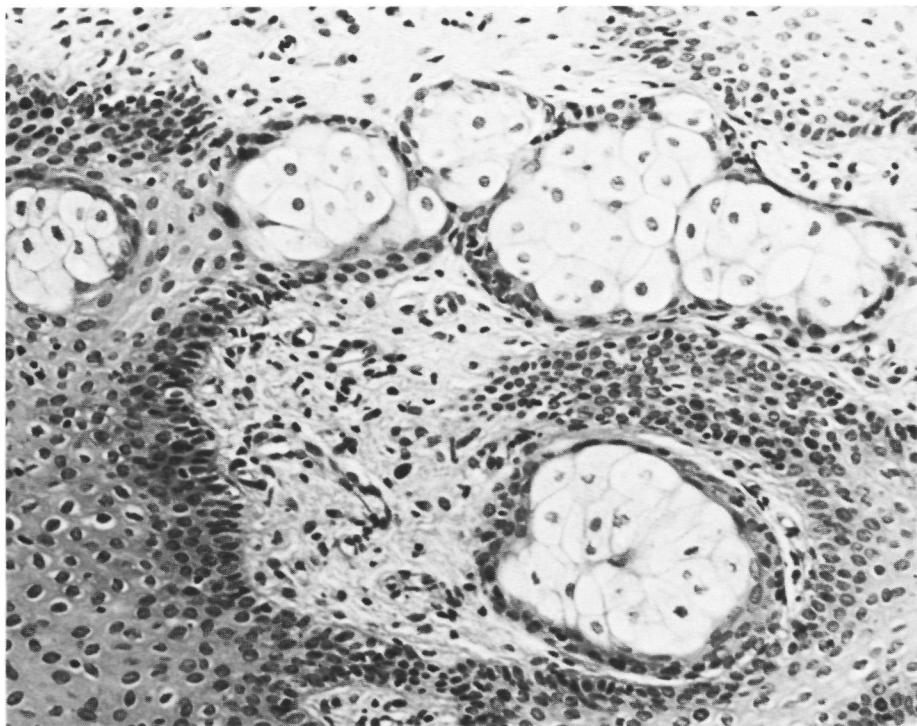


*Fig. VIII 2-5: Een paramesonefrische buisvormige structuur gedeeltelijk gelegen in metaplastisch veranderd epitheel. Het lumen van deze buisvormige structuur is bekleed met cylindercellen en metaplastische cellen. (H.+E., 25 x).*



*Fig. VIII 2-6: Een buisvormige structuur, bekleed met cylinderepitheel, staat in verbinding met het lumen van de neovagina. Drie buisvormige structuren zijn gelegen in een uitloper van het metaplastische bedekkende epitheel. (H.+E., 13x).*





*Fig. VIII 2-7: Talgklieren in het bekledend  
epitheel van de neovagina en  
in het subepitheliale weefsel.  
(H.+E., 13x).*

selepitheel kan vormen. Dit is een aanwijzing dat de hypothese van SHEARES (1960) juist is (zie VIII.1.).

Operateurs die het lumen van de chirurgisch geconstrueerde neovagina niet bedekten met een transplantaat constateerden een naar binnen groeien van het epitheel van vestibulum/introitus. Dit kan een verklaring zijn voor de aanwezigheid van talgklieren. Het naast elkaar voorkomen van paramesonefrische buisstructuren en talgklieren pleit meer voor de intrigerende theorie, dat de epithelisatie plaats vindt vanuit nesten preëxistent epitheel, die zich bevinden in het losmazige weefsel tussen blaas en rectum bij patiënten met aplasia vaginae.

Dit prospectief onderzoek laat zien, dat patiënten, die een neovagina-plastiek volgens Davydov hebben ondergaan een vagina krijgen, die dezelfde cytologische en histologische kenmerken vertoont als een normale vagina. Bovendien werden sterke aanwijzingen gevonden voor de theorie dat bij epithelisatie van de neovagina nesten preëxistent epitheel een rol spelen.

### HORMONAAL ONDERZOEK BIJ PATIËNTEN GEOPEREERD VOLGENS DAVYDOV

#### IX.1. CYCLUS BIJ PATIËNTEN MET HET M.R.K. SYNDROOM

De rol van de uterus in situ bij het cyclisch gebeuren was een polemische zaak. Zo meenden sommigen, dat de luteale fase verlengd is na een hysterectomie.

MacRAE en MOHAMEDALLY (1969) overwogen de mogelijkheid, dat de buizen van Müller invloed uitoefenen op de ovariële functie.

De bepaling van oestrogenen en pregnandiol na een uterus extirpatie laat een normale ovariële functie zien bij 70-80% van de patiënten (BEAVIS et al., 1969).

Een zelfde bevinding deden DÖRDELMANN en WÖLKER (1968) aan de hand van postoperatief bijgehouden basale temperatuurcurven. WHITELAW (1958) concludeerde, dat er na een hysterectomie sprake is van een normale ovariële functie. Tot deze conclusie kwam hij door bepalingen van pregnandiol en gonadotrofinen, door vaginaal cytologisch onderzoek en temperatuurgegevens bij zijn onderzoeks- en controlegroep.

Elf patiënten met het M.R.K. syndroom, in leeftijd variërend van 18 tot 24 jaar, werden onderzocht door KARAM et al., (1977) Bij allen werden ovariumbiopsieën verricht, waarbij follikels in verschillende stadia en corpora lutea werden aangetoond, een normaal ovarieel cyclisch gebeuren suggererend. Bij één patiënte werden de gonadotrofinen en het progesteron vervolgd, waarbij waarden werden gevonden overeenkomstig die van een vrouw zonder eerder genoemde congenitale afwijking. Een normaal functionerend corpus luteum en een normale cyclische activi-

teit werden gevonden door CHANG en ABRAHAM (1975) bij een patiënte met het M.R.K. syndroom, die gedurende 48 opeenvolgende dagen hormonaal vervolgd was.

Corpora lutea werden ook aangetoond door: BENDER (1956); BROWN et al. (1959); MacRAE en MOHAMEDALLY (1969).

Normale cyclische patronen met behulp van hormonaal onderzoek bij patiënten met het M.R.K. syndroom, werden voorts aangetoond door: MacRAE en MOHAMEDALLY (1969); COYOTUPA et al. (1973); FRASER et al. (1973); D'ALBERTON et al. (1973).

Enigszins overbodig lieten SHANE et al. (1977) zien dat de hypofyse na toediening van 100 mcg LH-RH bij een 22-jarige patiënte met het M.R.K. syndroom een normale respons vertoonde.

Concluderend kan worden gesteld, dat de patiënten met het M.R.K. syndroom een normale cyclische ovariële activiteit hebben.

Bij 6 van onze eigen patiënten (7,9,10,11,21,23) werden regelmatig de concentraties in het serum van de gonadotrofinen, 17 $\beta$ -oestradiol en progesteron vastgelegd. Bovendien hielden deze patiënten een basale temperatuurcurve bij. Bij deze patiënten kon een normale cyclische ovariële activiteit aannemelijk worden gemaakt.

#### IX.2. VAGINALE APPLICATIE VAN OESTROGENEN

Het locale effect van vaginaal geapliceerde oestrogenen, met name ter bevordering van de epithelisatie, beschreef EMGE (1940).

Volgens sommige auteurs (AREF et al., 1978) bevorderen vaginaal toegediende oestrogenen de postoperatieve genezing en doen deze de weerstand tegen vaginale infecties toenemen.

Proefdier-onderzoek bij muizen verricht door BIGGERS en

CLARINGBOLD (1954, 1955) liet een toename zien van het aantal cellagen van de vagina na lokale applicatie van oestron. In dit verband wees GARDNER (1959) erop, dat de reactie op vaginaal geapplianceerde oestrogenen voor verschillende muizenstammen, maar ook voor het individuele proefdier verschillend is.

Dat vaginaal toegediende oestrogenen een systemische werking hebben, werd reeds aangetoond door POWERS et al. (1929) en SPEERT (1948).

Nadat door SOMMERS en MEISSNER (1957) een relatie werd aangetoond tussen oestrogenen bevattende medicamenten en endometriumcarcinoom en door MACK et al. (1976) tussen de gebruikte doses en de mate van voorkomen van endometriumcarcinoom ontstond een hernieuwde belangstelling voor de farmacokinetiek en -dynamiek van zowel oraal als vaginaal toegediende oestrogenen bevattende preparaten.

YEN et al. (1975) dienden bij 9 vrouwen in de postmenopauze oraal 2 mg gemicroniseerd  $17\beta$ -oestradiol ( $E_2$ ) toe. Binnen 2 uur werd een significante stijging van  $E_2$  in het serum aangetoond met een piek na 5 uur. Oestron ( $E_1$ ) steeg sneller, met een piek 6 uur na toediening. Bij orale toediening van gemicroniseerd  $E_2$  vindt er een omzetting plaats van  $E_2$  in  $E_1$  door het oxidoreductase systeem in de mucosa van de dunne darm (RYAN en ENGEL, 1953). Dit was reden om door middel van vaginale applicatie te trachten meer fysiologische spiegels van  $E_2$  en  $E_1$  te verkrijgen.

WIDHOLM en VARTIAINEN (1974) lieten bij 19 vrouwen in de postmenopauze zien, dat een dagelijkse applicatie van 1,25 mg geconjugeerde oestrogenen een excretie in de urine gaf van oestradiol en oestriol, zoals dat midcyclisch gevonden wordt. SCHIFF et al. (1977) onderzochten de vaginale absorptie van oestrogenen bij 10 patiënten in de postmenopauze.

Vijf patiënten kregen 0,5 mg gemicroniseerd  $E_2$ , vijf patiënten

kregen E<sub>1</sub>. De piekwaarden in het serum werden in beide groepen bereikt twee uur na de applicatie. Zij konden plasmaspiegels aantonen, die gedurende de zes uren, die het onderzoek na de applicatie in beslag nam, zich bevonden boven de basale spiegel. De toediening van 0,5 mg E<sub>2</sub> liet waarden zien die de dagelijkse productie van E<sub>2</sub> tijdens de midcyclische pre-ovulatoire piek benaderden. Dat de geabsorbeerde oestrogenen biologisch actief waren kon worden afgeleid van de significante LH en FSH concentratiedaling in het serum.

Door RIGG et al. (1977) werden aan 6 patiënten, die een ovariectomie hadden ondergaan en 2 patiënten met een hypogonadotrope hypogonadale status vaginaal 1 mg gemicroniseerd E<sub>2</sub> toegediend. Twee uren na de applicatie was de piek van E<sub>2</sub> in het serum 110 x het basale peil. Na 24 uur was het E<sub>2</sub> gehalte in het serum nog 6 x zo hoog als de uitgangswaarden. Belangrijker was nog dat zij aantoonde, dat er slechts een minimale omzetting plaats vindt van E<sub>2</sub> in E<sub>1</sub>.

RIGG et al. (1978) onderzochten bij 6 oestrogeen-deficiënte vrouwen de opname van vaginaal toegediende oestrogenen. Een snelle stijging van de circulerende oestrogenen werd aangetoond na een éénmalige vaginale applicatie. De stijging was dosisafhankelijk. Hetzelfde kon gezegd worden van de gonadotrofinen suppressie. Bij een applicatie van 2 mg gemicroniseerd E<sub>2</sub> werd reeds na 15 minuten een significante stijging van E<sub>2</sub> in het serum waargenomen. De piekwaarde, die 4 uren na applicatie bereikt werd, was 45 x de uitgangswaarde.

Bij een applicatie van 0,2 mg gemicroniseerd E<sub>2</sub> was er bij 30 minuten een significante stijging. Ook bij dit onderzoek werd de piekwaarde na 4 uren bereikt en bedroeg 6,8 x de basale waarde. Bij vaginale applicatie van 1,25 mg geconjugeerde oestrogenen trad er pas na 3 uren een significante stijging op van E<sub>2</sub>. De piekwaarde lag 6 uren na applicatie en bedroeg 2,5 maal de basale waarde.

MARTIN et al. (1979) appliceerden vaginaal bij 29 vrouwen in de postmenopauze oestrogenen bevattende crèmes: negen vrouwen 1,25 mg geconjugeerd E<sub>2</sub> eenmaal per dag en 20 vrouwen 0,2 mg gemicroniseerd E<sub>2</sub>. Een snelle stijging van E<sub>2</sub> en E<sub>1</sub> in het serum werd aangetoond. Er was sprake van vrij stabiele serumconcentraties E<sub>2</sub> en E<sub>1</sub>. Bovendien waren er geen aanwijzingen voor cumulatieve effecten.

Bij 5 vrouwen in de postmenopauze werd door ENGLUND en JOHANSSON (1978) 1,25 mg geconjugeerde oestrogenen oraal toegediend en in een andere fase van het onderzoek ook vaginaal geapplianceerd. Zij vonden een eerdere stijging van E<sub>2</sub> en E<sub>1</sub> en bovendien een hogere piekwaarde van deze hormonen bij vaginale applicatie. Een verklaring hiervoor is een snellere absorptie vaginaal vergeleken met de opname via de tractus digestivus. Bovendien passeren de oraal toegediende oestrogenen eerst de enterohepatische circulatie, terwijl vaginaal geapplianceerde oestrogenen terstond in de perifere circulatie komen.

Echter DEUTSCH et al. (1981) constateerden bij 46 patiënten in de postmenopauze, die geconjugeerde oestrogenen in 3 verschillende doseringen vaginaal of oraal toegediend kregen, dat bij de eerst genoemde toedieningswijze de oestrogenen in het serum significant minder stegen.

FURUHJELM et al. (1980) onderzochten de hormonale veranderingen in het serum na een eenmalige applicatie van 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen. Dit werd gedaan bij 5 premenopauzale vrouwen op cyclusdag 6-8 en 5 postmenopauzale vrouwen. Tot en met 6 uren na de applicatie werden bloedmonsters afgenomen.

Bij de premenopauzale vrouwen traden geen significante veranderingen op van de oestrogeen-spiegels. Bij de vrouwen in de postmenopauze konden geen significante veranderingen van LH en FSH geconstateerd worden na vaginale toediening van 0,625 mg geconjugeerde oestrogenen.

Sublinguale toediening van 0,5 mg gemicroniseerd E<sub>2</sub> in tablet-

vorm werd onderzocht door BURNIER et al. (1981) bij 10 vrouwen in de postmenopauze. Er trad een stijging op van  $E_2$  en  $E_1$  in het serum. De piekwaarde  $E_2$  werd één uur na toediening bereikt, de piekwaarde  $E_1$  4 uur na toediening. Verondersteld werd dat bij sublinguale toediening van  $E_2$  omzetting van  $E_2$  in  $E_1$  plaats vindt in het reticulo-endotheliale systeem.

Concluderend kan worden gesteld:

1. Voor een fysiologische oestrogenen-suppletie bij vrouwen met een oestrogenen-deficiëntie zijn, naast de orale, verschillende alternatieve toedieningswijzen (vaginaal, nasaal, sublinguaal) onderzocht.
2. Oestrogenen, vaginaal toegediend, geven een snelle toename van de circulerende oestrogenen.

#### IX.3. EIGEN ONDERZOEK. HORMONALE VERANDERINGEN NA APPLICATIE VAN $E_2$ IN DE NEOVAGINA BIJ 6 PATIËNTEN GEOPEREERD VOLGENS DE METHODE DAVYDOV

Bij 6 patiënten met het M.R.K. syndroom (no. 7,9,10,11,21 en 23), die een colpopoiesis met peritoneum volgens Davydov, hadden ondergaan, werden de hormonale veranderingen onderzocht na intravaginale applicatie van 2 mg gemicroniseerd  $E_2$ .

Doel van het onderzoek was na te gaan of de opname van  $E_2$  via de neovagina vergelijkbaar is met de opname zoals beschreven in de literatuur onder normale omstandigheden. Van de absorptie van lokaal geapplianceerde oestrogenen-bevattende preparaten, zoals vaak toegepast na een neovagina-plastiek is niets bekend.

#### MATERIAAL EN METHODEN

##### BEREIDING CRÈME

Een oestrogenen crème bevattende 2 mg  $E_2$  per applicatie werd voor dit onderzoek vervaardigd door de apotheek van het



|              |                           |       |    |
|--------------|---------------------------|-------|----|
| Voorschrift: | R/ 17 $\beta$ -oestradiol | 10    | mg |
|              | oleum arachidis           | 1,375 | g  |
|              | Glycerol 98%              | 875   | mg |
|              | Cera Lanette N            | 1     | g  |
|              | Methylis oxybenzoas       | 12,5  | mg |
|              | Aqua dest. ad             | 10    | g  |

De crème bevat 1 mg oestradiol per g crème (0,1%).

#### OPZET ONDERZOEK

Het onderzoek werd verricht in de vroeg folliculaire fase, cyclusdag 2 of 3 . Deze "menstruele periode" van de cyclus werd bepaald aan de hand van een bijgehouden basale temperatuurcurve.

Het leek het meest eenvoudig om mogelijk optredende veranderingen in hormonale concentratie in het serum na applicatie te beoordelen wanneer er sprake was van een hypo-oestrogene status.

Afname van de bloedmonsters vond bij alle 6 patiënten op dezelfde tijdstippen van de dag plaats. Twee bloedmonsters werden voor de applicatie afgenomen met een interval van 15 minuten. Vervolgens werd een pelotte ingebracht met daarop aangebracht de standaarddosis oestrogenen crème. Deze pelotte bleef gedurende de onderzoeksperiode in situ. Bloedmonsters werden afgenomen 15 en 30 minuten na applicatie en vervolgens 1,5; 2,5; 3,5; 4,5; 6,5; 8,5; 12,5; en 24,5 uur na applicatie.

Het gemiddelde interval tussen het onderzoek en de colpopoiesis met peritoneum is 46 weken, terwijl de spreiding 21 - 63 weken bedraagt.

De gemiddelde leeftijd waarop het onderzoek werd verricht was 20 jaar met een spreiding van 18-24 jaar. De patiënten hadden hun toestemming voor het onderzoek gegeven na mondelinge infor-

matie ontvangen te hebben omtrent het doel en aard van het onderzoek.

## RIA BEPALINGEN

De concentraties van LH, FSH en  $E_2$  in het serum werden bepaald met behulp van specifieke, homologe radioimmunoassay (RIA) methoden. De bepalingen van LH en FSH zijn beschreven door VAN GEELLEN et al. (1981) en de RIA van  $E_2$  door THOMAS et al. (1977). De benodigde antisera voor de LH, FSH en  $E_2$  bepalingen werden in konijnen opgewekt tegen hooggezuiverde preparaten van respectievelijk hCG, FSH en een BSA-complex van 17 $\beta$ -oestradiol-6 (o-carboxymethyl)-oxime. De beide eerstgenoemde bepalingen maakten gebruik van jodium 125 ( $^{125}\text{I}$ ) als radioactieve label, terwijl voor de oestradiolbepaling een getritieerd ( $^3\text{H}$ ) oestradiol-preparaat werd toegepast. De gemeten LH waarden zijn uitgedrukt in milli-internationale eenheden per milliliter serum (mIU/ml); als standaard werd daartoe de "1<sup>st</sup> International Reference Preparation (IRP) of Pituitary LH (ICSH), Human, for Immunoassay" (MRC 68/40) gehanteerd. De FSH waarden zijn opgegeven in mIU/ml serum. De eenheden waarin de FSH concentraties worden uitgedrukt hebben betrekking op de "1<sup>st</sup> IRP of Pituitary FSH and LH (ICSH), Human, for Bioassay" (MRC 69/104). De waarden voor  $E_2$  zijn opgegeven in pg/ml serum.

## STATISTIEK

De statistische analyse, ter evaluatie van de veranderingen in de serumspiegels na applicatie, werd uitgevoerd met behulp van een algemeen tweevoudige variantieanalysemodel met vaste effecten (patiënte x meettijdstip). Aansluitend werd bij de meettijdstippen een 95%-betrouwbaarheidsgebied voor de gemiddelde verandering ten opzichte van de basale waarde berekend. Bij de

uitvoering van deze analyse worden de volgende twee aantekeningen gemaakt.:

1. De variatie binnen een cel, waaronder verstaan wordt een combinatie van patiënte en meettijdstip (dus  $6 \times 11 = 66$  cellen), is enkel gevolg van "instrumental error" (meettechnische fouten en short term variatie) en dus niet van de biologische variatie tussen de patiënten. De variatie ten gevolge van instrumental error kan worden beschreven door middel van een normale verdeling.
2. De instrumental error wordt afhankelijk van de cel ondersteld. Dit is niet helemaal waar daar de meettechnische fout in de R I A-bepalingen afhangt van de hoogte van de bepaling. Maar een verstoring van de resultaten ten gevolge van deze afwijking van de gemaakte onderstelling is niet te verwachten. Kwalitatieve uitspraken over mogelijke veranderingen in serumspiegels worden bevestigd na V-transformatie welke, naar ervaring, een betere aanpassing van deze onderstelling tot stand brengt.

Doordat in het variantieanalysemodel met vaste effecten de gemiddelde veranderingen bij de 6 patiënten vergeleken worden met de grootte van de spreiding in de instrumental error (dit is de variatie in de uitkomst van een bepaling bij een zelfde patiënte onder dezelfde basale condities) is de geldigheid van de statistische uitspraken beperkt tot de 6 patiënten betrokken in dit onderzoek.

Bij bepalingssuitkomsten: de lege cellen, dat wil zeggen ontbrekende waarnemingen, veroorzaken zeer lastige problemen bij de uitwerking van de analyse en interpretatie van de resultaten ervan. Vandaar dat een aantal waarden zijn toegevoegd (zie tabel IX.3-2. en -3. en -4.).

De uitkomsten van de statistische analyse zijn kwalitatief niet anders als de analyse wordt uitgevoerd op de wortel van de bepalingen uitkomsten.

Applicatie van 2 mg  $E_2$  bleek statistisch significante veranderingen in de serumconcentratie  $E_2$  tot gevolg te hebben ( $p < 10^{-6}$ , tabel IX.3.-1.).

Reeds na 15 minuten werd een significante stijging ten opzichte van de basale serumconcentratie  $E_2$  geconstateerd. De piekwaarde wordt gezien bij de bepaling 1,5 uur na de applicatie en bedroeg  $789 \pm 177$  pg/ml (mean  $\pm$  SEM). Een duidelijke daling ten opzichte van de piekwaarde werd reeds 1 uur na het bereiken van de piek waargenomen. De waarde na 24,5 uur is niet significant verhoogd ten opzichte van de uitgangswaarde. In fig. IX.3.-1. is het gemiddelde verloop van  $E_2$  na applicatie van 2 mg  $E_2$  in de neovagina weergegeven.

Uitkomsten van de bepalingen van de serumconcentraties  $E_2$  voor de individuele patiënten staan in tabel IX.3.-2. Er bleek geen goede aanpassing te zijn bij elk van de 6 individuele waarnemingscurven van die wiskundige functies voortvloeiend uit eenvoudiger farmacologische modellen voor de distributie en resorptie van het, via vaginale applicatie, exogeen toegediende  $E_2$ . Het lukte dus niet om op deze manier wat meer inzicht te verkrijgen in de wijze van resorptie en distributie, de farmacokinetische fase, van  $E_2$  vaginaal geapliceerd bij deze patiëntengroep. In de FSH-spiegels treden na applicatie van 2 mg  $E_2$  in de neovagina significante veranderingen op in vergelijking met de basale waarden ( $p = 0,003$ , tabel IX.3.-1.). De FSH-concentratie lijkt in de periode tussen 3,5 en 12,5 uur na applicatie te dalen en vervolgens weer toe te nemen. De uitkomsten van de individuele FSH-bepalingen zijn vermeld in tabel IX.3.-3.

Binnen onze onderzoeksgroep werd geen indicatie gevonden duidend op veranderde LH-spiegels ten gevolge van de vaginale

E<sub>2</sub> applicatie (p = 0,08, tabel IX.3.-1.). De individuele bepalingsuitkomsten zijn vermeld in tabel IX.3.-4. De relatieve veranderingen in de serumconcentratie E<sub>2</sub>, FSH, LH ten opzichte van de uitgangswaarde zijn opgesteld in tabel IX.3.-5.

#### IX.4. BESCHOUWINGEN

Onderzoek aangaande E<sub>2</sub>-opname via de neovagina is niet eerder gedaan. Gewezen moet worden op het feit, dat de oestrogenen van een vaginaal geapplianceerde oestrogenen-bevattende crème, in elk geval bij patiënten geopereerd volgens Davydov, wordt opgenomen en kan worden aangetoond in het perifere bloed. In zoverre is dit onderzoek te vergelijken met gegevens uit de literatuur waarbij oestrogenen bevattende crèmes vaginaal werden geapplianceerd bij een normale anatomische situatie. Opvallend zijn in ons onderzoek de lage basale waarden van de gonadotrofinen. Mogelijk is dit het gevolg van progesteron van de voorafgaande luteale fase. Het onderzoek werd verricht in de vroeg folliculaire fase. Helaas zijn de progesteronwaarden niet bepaald.

FURUHJELM et al. (1980) onderzochten als enigen de opname van (geconjugeerde) oestrogenen bij vrouwen in de premenopauze. In tegenstelling tot ons onderzoek deden zij hun test in een latere fase van de cyclus. Zij konden geen significante hormonale veranderingen aantonen. Ander onderzoek betreft patiënten in de postmenopauze. Piekwaarden in de E<sub>2</sub> serumconcentratie na vaginale applicatie van gemicroniseerd oestradiol werden door SCHIFF et al. (1977) en RIGG et al. (1977) na 2 uur gevonden. Na vaginale applicatie van 2 mg E<sub>2</sub>, dezelfde dosering als bij ons onderzoek, vonden RIGG et al. (1978) piekwaarden van E<sub>2</sub> in het perifere bloed pas na 4 uur.

TABEL IX 3-1: Het waargenomen gemiddelde verloop van de hormonale serumcon-  
ten opzichte van de basale waarde bij 6 onderzochte vrouwen

| <i>Tijdstip<br/>bloedafname</i>                                                                                  | <i>gemid.</i> | <i>E<sub>2</sub></i> | <i>95 % betrouw-<br/>gebied voor de<br/>gemid. verandering<br/>na applicatie</i> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| - 20, -5 minuten voor applicatie                                                                                 | 50            |                      |                                                                                  |
| 0,25 uur na applicatie                                                                                           | 184           |                      | 115 , 151                                                                        |
| 0,5 uur                                                                                                          | 504           |                      | 436 , 472                                                                        |
| 1,5 uur                                                                                                          | 789           |                      | 720 , 756                                                                        |
| 2,5 uur                                                                                                          | 424           |                      | 355 , 391                                                                        |
| 3,5 uur                                                                                                          | 355           |                      | 286 , 322                                                                        |
| 4,5 uur                                                                                                          | 278           |                      | 209 , 245                                                                        |
| 6,5 uur                                                                                                          | 212           |                      | 143 , 179                                                                        |
| 8,5 uur                                                                                                          | 154           |                      | 86 , 122                                                                         |
| 12,5 uur                                                                                                         | 89            |                      | 21 , 57                                                                          |
| 24,5 uur                                                                                                         | 62            |                      | -6 , 30                                                                          |
| s.d. van instrumental error                                                                                      | 6             |                      |                                                                                  |
| Evaluatie van de<br>verschillen in<br>gemiddelde (2-voud. variantie-<br>analyse algem. model, vaste<br>effecten) |               | $p < 10^{-6}$        |                                                                                  |

concentratie en een 95 %-betrouwbaarheidsgebied voor de gemiddelde verandering na applicatie van oestradiolbevattende crème.

| <u>FSH (x10)</u> |                                | <u>LH (x10)</u> |                                 |
|------------------|--------------------------------|-----------------|---------------------------------|
| <i>gemid.</i>    | <i>95% betrouw.<br/>gebied</i> | <i>gemid.</i>   | <i>95 % betrouw.<br/>gebied</i> |
| 17               |                                | 65              |                                 |
| 17               | - 6 , 6                        | 62              | -62 , 55                        |
| 17               | - 6 , 6                        | 66              | -58 , 59                        |
| 17               | - 6 , 6                        | 80              | -44 , 73                        |
| 16               | - 7 , 4                        | 55              | -69 , 48                        |
| 15               | - 8 , 3                        | 73              | -51 , 66                        |
| 13               | -10 , 2                        | 65              | -59 , 58                        |
| 13               | -10 , 1                        | 66              | -58 , 60                        |
| 13               | -10 , 1                        | 57              | -67 , 50                        |
| 13               | -10 , 2                        | 70              | -54 , 64                        |
| 22               | - 1 , 10                       | 102             | -22 , 95                        |
| 2                |                                | 17              |                                 |

p = 0,003

p = 0,08

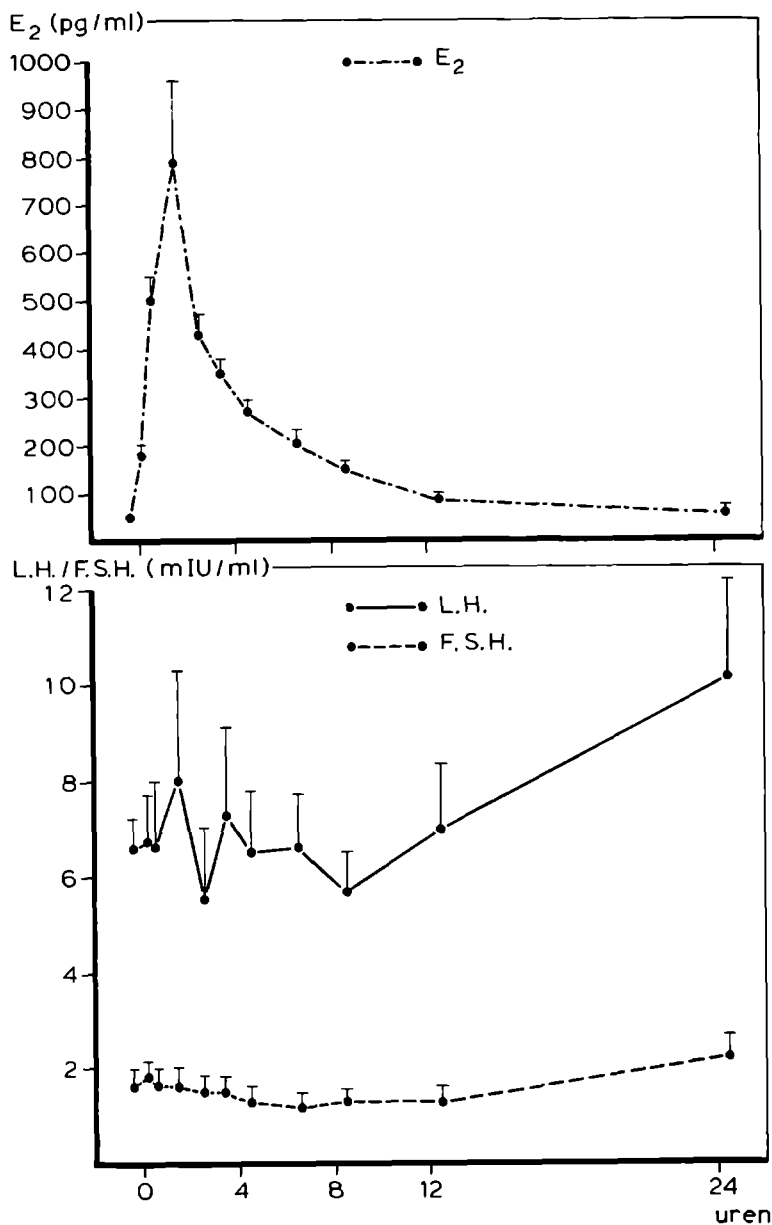


Fig. IX 3-1: Serumconcentraties E<sub>2</sub>, L.H. en F.S.H. (mean  $\pm$  S.E.M.) vóór en ná applicatie van 2 mg gemicroniseerd E<sub>2</sub> in de neovagina bij 6 patiënten geopereerd volgens Davydov.



TABEL IX 3-2: Individuele bepalinguitkomsten  $E_2$  ( $\mu\text{g/ml}$ ) voor en na applicatie van 2 mg  $E_2$  in de neovagina.

| Patiënt (n = 6)    | 7   | 9   | 10  | 11  | 21  | 23   | $\bar{x}$ | $\pm$ SEM |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----------|-----------|
| <u>Bloedafname</u> |     |     |     |     |     |      |           |           |
| - 20 min.          | 51  | 89  | 36  | 39  | 37  | 57   | 50        | 1         |
| - 5 min.           | 44  | 84  | 35  | 52  | 33  | 46   |           |           |
| $\pm$              |     |     |     |     |     |      |           |           |
| 0,25 uur           | 146 | 211 | 169 | 222 | 140 | 214  | 184       | 15        |
| 0,5 uur            | 581 | 512 | 520 | 480 | 297 | 637  | 504       | 47        |
| 1,5 uur            | 637 | 642 | 700 | 620 | 471 | 1662 | 789       | 177       |
| 2,5 uur            | 483 | 329 | 323 | 460 | 323 | 623  | 424       | 50        |
| 3,5 uur            | 495 | 295 | 282 | 339 | 327 | 390  | 355       | 32        |
| 4,5 uur            | 349 | 276 | 258 | 246 | 287 | 249  | 278       | 16        |
| 6,5 uur            | 312 | 221 | 128 | 185 | 231 | 193  | 212       | 25        |
| 8,5 uur            | 207 | 141 | 109 | 148 | 200 | 120  | 154       | 17        |
| 12,5 uur           | 115 | 104 | 73  | 87  | 93  | 63   | 89        | 8         |
| 24,5 uur           | 44  | 126 | 83  | 43  | 48  | 31   | 62        | 15        |

\* Applicatie 2 mg gemicroniseerd  $E_2$ .

De onderstreepte waarde is toegevoegd m.b.v. spline interpolatie

TABEL IX 3-3: Individuele bepalingssuitkomsten *F.S.H.* (mIU/mL) voor en na applicatie van 2 mg  $E_2$  in de neovagina.

| Patiënt (n = 6)    | 7    | 9    | 10         | 11  | 21         | 23  | $\bar{x} \pm SEM$ |
|--------------------|------|------|------------|-----|------------|-----|-------------------|
| <u>Bloedafname</u> |      |      |            |     |            |     |                   |
| - 20 min.          | 1,3  | 0,7  | 1,9        | 2,1 | 1,4        | 2,7 | 1,7 $\pm$ 0,2     |
| - 5 min.           | 1,7  | 0,7  | 1,7        | 2,5 | 1,4        | 2,5 |                   |
| ‡                  |      |      |            |     |            |     |                   |
| 0,25 uur           | 1,7  | 0,7  | 1,4        | 3,0 | <u>1,3</u> | 2,3 | 1,7 $\pm$ 0,3     |
| 0,5 uur            | 1,7  | 1,0  | 1,7        | 3,0 | 1,3        | 1,7 | 1,7 $\pm$ 0,3     |
| 1,5 uur            | 1,3  | 1,4  | 1,5        | 3,2 | 1,3        | 1,7 | 1,7 $\pm$ 0,3     |
| 2,5 uur            | 0,8  | 1,0  | 1,5        | 3,1 | 1,4        | 1,5 | 1,6 $\pm$ 0,3     |
| 3,5 uur            | 1,1  | 1,1  | 1,4        | 2,9 | 0,9        | 1,5 | 1,5 $\pm$ 0,3     |
| 4,5 uur            | 0,6  | <0,6 | <u>1,4</u> | 2,8 | 0,8        | 1,6 | 1,3 $\pm$ 0,3     |
| 6,5 uur            | 0,8  | 0,8  | <u>1,5</u> | 2,5 | 0,7        | 1,4 | 1,3 $\pm$ 0,3     |
| 8,5 uur            | <0,4 | 0,9  | 1,5        | 2,1 | 1,4        | 1,3 | 1,3 $\pm$ 0,2     |
| 12,5 uur           | <0,4 | 1,2  | 0,7        | 2,5 | 1,8        | 1,3 | 1,3 $\pm$ 0,3     |
| 24,5 uur           | 1,0  | 1,6  | 1,0        | 2,9 | 4,1        | 2,4 | 2,2 $\pm$ 0,5     |

‡ Applicatie van 2 mg gemicroniseerd  $E_2$ .

De onderstreepte waarden zijn toegevoegd door common sense.

Bij de berekeningen is <0,6 resp. <0,4 vervangen door 0,6 resp. 0,4.

TABEL IX 3-4: Individuele bepalinguitkomsten L.H. (mIU/ml) voor en na applicatie van 2 mg E<sub>2</sub> in de neovagina.

| Patiënt (n = 6)    | 7    | 9    | 10          | 11   | 21         | 23   | $\bar{x} \pm SM$ |
|--------------------|------|------|-------------|------|------------|------|------------------|
| <u>Bloedafname</u> |      |      |             |      |            |      |                  |
| - 20 min.          | 6,7  | 4,5  | 8,6         | 5,8  | -          | 5,5  | 6,5 $\pm$ 0,6    |
| - 5 min.           | 6,5  | <4   | 8,7         | 11,0 | 6,1        | 5,0  |                  |
| $\pm$              |      |      |             |      |            |      |                  |
| 0,25 uur           | 10,0 | <4   | 8,4         | 6,2  | <u>4,0</u> | 4,7  | 6,2 $\pm$ 1,0    |
| 0,5 uur            | 7,2  | <4   | 8,9         | 12,0 | <4         | <3,5 | 6,6 $\pm$ 1,4    |
| 1,5 uur            | 5,8  | <4   | 17,0        | 13,0 | 4,0        | 4,2  | 8,0 $\pm$ 2,3    |
| 2,5 uur            | 2,1  | <4   | 7,2         | 12,0 | <4         | <3,5 | 5,5 $\pm$ 1,5    |
| 3,5 uur            | 6,4  | <4   | 13,0        | 13,0 | <4         | <3,5 | 7,3 $\pm$ 1,8    |
| 4,5 uur            | 6,3  | <4   | 11,0        | 10,0 | <4         | <3,5 | 6,5 $\pm$ 1,3    |
| 6,5 uur            | 7,5  | <4   | <u>10,0</u> | 9,3  | <4         | 5,0  | 6,6 $\pm$ 1,1    |
| 8,5 uur            | 5,1  | 6,9  | 8,7         | 5,8  | 4,2        | <3,5 | 5,7 $\pm$ 0,8    |
| 12,5 uur           | <2,3 | 8,1  | 7,0         | 11,0 | 9,1        | 4,7  | 7,0 $\pm$ 1,3    |
| 24,5 uur           | 3,6  | 10,0 | 6,7         | 13,0 | 18,0       | 10,0 | 10,2 $\pm$ 2,0   |

$\pm$  Applicatie 2 mg gemicroniseerd E<sub>2</sub>.

De onderstreepte waarden zijn toegevoegd door common sense.

TABEL IX 3-5: Relatieve veranderingen ten opzichte van uitgangswaarden (het rekenkundig gemiddelde van de tijdstippen -20 en -5 minuten) na applicatie van 2 mg  $E_2$  in de neovagina.

|          | $E_2$          | $F.S.H.$      | $L.H.$        |
|----------|----------------|---------------|---------------|
| 0,25 uur | 3,9 $\pm$ 0,5  | 1,0 $\pm$ 0,1 | 1,0 $\pm$ 0,1 |
| 0,5      | 10,7 $\pm$ 1,3 | 1,0 $\pm$ 0,1 | 1,0 $\pm$ 0,1 |
| 1,5      | 16,6 $\pm$ 3,5 | 1,1 $\pm$ 0,2 | 1,1 $\pm$ 0,2 |
| 2,5      | 9,1 $\pm$ 1,1  | 0,9 $\pm$ 0,2 | 0,8 $\pm$ 0,1 |
| 3,5      | 7,7 $\pm$ 0,9  | 0,9 $\pm$ 0,2 | 1,0 $\pm$ 0,2 |
| 4,5      | 6,0 $\pm$ 0,8  | 0,7 $\pm$ 0,1 | 0,9 $\pm$ 0,1 |
| 6,5      | 4,5 $\pm$ 0,7  | 0,8 $\pm$ 0,1 | 1,0 $\pm$ 0,1 |
| 8,5      | 3,4 $\pm$ 0,6  | 0,8 $\pm$ 0,1 | 0,9 $\pm$ 0,1 |
| 12,5     | 1,9 $\pm$ 0,2  | 0,9 $\pm$ 0,2 | 1,1 $\pm$ 0,2 |
| 24,5     | 1,3 $\pm$ 0,2  | 1,4 $\pm$ 0,4 | 1,7 $\pm$ 0,9 |

$\bar{x} \pm SEM$

## HOOFDSTUK X.

### PSYCHISCHE ASPECTEN VAN ONDERZOEK EN BEHANDELING BIJ PATIËNTEN MET HET M.R.K. SYNDROOM

#### X.1. INLEIDING

Hoewel het niet de bedoeling is in dit hoofdstuk te trachten een blauwdruk te geven van mogelijke psychische kenmerken van patiënten met het M.R.K. syndroom, zullen wij toch pogen ons een beeld te vormen van de mogelijke psychische reacties van de patiënte op het vaststellen en behandelen van het M.R.K. syndroom.

Dit wordt gedaan aan de hand van literatuuronderzoek en gegevens van eigen patiënten.

Ook de wijze waarop ouders, eventuele partner en andere voor de patiënten significante personen reageren op diagnose, therapie en nabehandeling heeft onze aandacht.

Enige praktische richtlijnen worden gegeven voor de begeleiding van een patiënte met het M.R.K. syndroom.

#### X.2. ALGEMEEN

In het algemeen kan worden gesteld dat een afwijking van de norm beschouwd wordt als inferieur en aanleiding kan geven om in een groep niet volledig geaccepteerd te worden. In dit verband is het duidelijk dat het belangrijker is de persoon te behandelen dan zich enkel en alleen bezig te houden met de chirurgische correctie van een defect. Dit geldt met name voor congenitale afwijkingen van de tractus genitalis.

Vrouwen met aplasia vaginae voelen zich niet compleet en onvolwaardig. Dit is niet het gevolg van het niet cohabiteren

maar veeleer het gevolg van het weten dat dit onmogelijk is. Het ontraden van therapie op psychische, ethische en religieuze gronden betekent dat men het huwelijk beschouwt als de vervulling van een kortzichtige wens naar seksuele bevrediging (WORASCHK en SEIFERT, 1974).

#### X.2.1. PUBERTEIT-ADOLESCENTIE-LICHAAMSBEELD

Belangrijk is het tijdstip in het leven waarop de diagnose gesteld wordt. Daarom een enkele opmerking over puberteit, adolescentie en de invloed op de vorming van het lichaamsbeeld (=body image).

HART DE RUYTER en VAN DER ZIJL (1976) maakten het volgende onderscheid tussen puberteit en adolescentie. Onder puberteit wordt verstaan het biopsychologisch rijpingsproces, terwijl de adolescentie bepaald wordt door psychosociale processen. Beide vormen de periode van normale ontwikkelingsfasen.

De wijze waarop de seksuele identiteit zich in deze levensfase kan ontplooiën bepaalt het beloop van deze ontwikkelingsfase. De verwerving van een eigen identiteit zowel psychisch als sociaal als seksueel is een van de belangrijkste ontwikkelingen in de puberteit. De puberteit is een gistingsproces. Problemen bij het verwerven van een seksuele identiteit kunnen aanleiding vormen voor de ontwikkeling van crises (STOLLER, 1964).

Volgens HART DE RUYTER en VAN DER ZIJL zijn identiteitsconflicten normaal maar identiteitscrises vragen veel van de stabiliteit van het ik.

De adolescentie is de overgangsfase van puberteit naar volwassenheid. Wanneer in deze periode idealen moeten worden opgegeven, kan dit aanleiding zijn tot agressie tegen de eigen persoon en een zich afsluiten van de buitenwereld. Een adolescentiedepressie is het gevolg. De adolescentie is een cruciaal punt in ieders leven, maar bijzonder belangrijk bij patiënten met een congenitale afwijking (EHRHARDT, 1979).

In de psychologische literatuur wordt de laatste jaren veel aandacht besteed aan het body image.

Iedereen ontwikkelt een lichaamsbeeld . Het begin van deze ontwikkeling ligt rond de 18 maanden (MATTON, 1980). De aplasia vaginae is in dit verband uniek omdat deze afwijking in het algemeen rond de puberteit ontdekt wordt. In deze onzekere levensfase wordt de patiënte geconfronteerd met zekerheden van onmogelijkheid tot cohabitatie en infertiliteit en dit reeds voordat een sexuele relatie wordt begonnen. Dit kan een catastrofale invloed hebben op het lichaamsbeeld van de patiënte. Angst ontstaat voor toekomstige sexuele ervaringen en de daarmee samenhangende kans op ontdekking van het defect. Aangezien het ideale lichaamsbeeld een product is van cultuur, familie en vrienden en de persoon zelf, is de omvang van de verstoring van het lichaamsbeeld bij een patiënte niet zo zeer het gevolg van het defect zelf als wel van het samenstel van attitudes ten opzichte van het ideale lichaamsbeeld.

Gedurende de jeugd gaan de veranderingen relatief langzaam en kunnen zonder problemen worden ingepast in het ideale lichaamsbeeld. Tijdens de adolescentie is er sprake van een aantal veranderingen, die in versneld tempo optreden. Dit is de reden dat zelfs onder normale omstandigheden een adolescent haar/zijn lichaam als vreemd kan ervaren (SCHONFELD, 1964).

Wat dit betreft ware het gunstiger als het M.R.K. syndroom zich in een andere levensfase zou manifesteren. TAYLOR et al. (1966) definiëren het lichaamsbeeld als een referentie raamwerk voor de individuele reactie ten opzichte van haar/zijn omgeving. Het lichaamsbeeld heeft een diepe emotionele betekenis. Verstoring van het lichaamsbeeld, door een inadequate sexuele ontwikkeling, kan resulteren in een afwijkend gedrag en aanpassingsstoornissen (SCHONFELD, 1964).

KAPLAN (1970), die 11 patiënten met het M.R.K. syndroom bestudeerde, beschreef een chronisch depressieve patiënte bij wie het lichaamsbeeld gekarakteriseerd werd met "sealed lips".

### X.2.2. REACTIE VAN OUDERS

Vanwege de te verwachten reactie van de patiënte bij de bevestiging van de diagnose M.R.K. syndroom meenden KAPLAN (1968) en EHRHARDT (1979), dat de diagnose in de neonatale periode moet worden gesteld.

Volgens de psycho-analytische opvatting wordt de moeder van de neonatus dagelijks met de anomalie geconfronteerd. Echter onbekendheid met de normale anatomie, of ontkenning van het defect, zullen de ontdekking hiervan in de weg staan (KAPLAN, 1970).

Ook de ouders van patiënte moeten wanneer zij in een eerder stadium kennis genomen hebben van het bestaan van een congenitaal defect, deze last gedurende een lange periode dragen. Ongetwijfeld beïnvloedt dit hun houding tegenover hun kind. Wanneer een kind met een defect geboren wordt staat een gevoel van teleurstelling bij de ouders op de voorgrond (RAFALOVICH, 1974). In dit verband moet helaas opgemerkt worden dat systematisch en vergelijkbaar onderzoek niet voorhanden is. Volgens MATTON (1980) is er een reactie van droefheid, schaamte en teleurstelling. Als volgende reactie zoeken de ouders schuld bij zichzelf en later buiten zichzelf. Zij hebben medelijden met hun kind. KAPLAN (1968) bestudeerde 8 patiënten, HECKER en MCGUIRE (1977) onderzochten 23 patiënten met het M.R.K. syndroom retrospectief. Zij onderkenden bij de ouders van de patiënten gevoelens van ontkenning, angst, depressie en overbezorgdheid voor hun kind. EVANS (1977) deed dezelfde bevindingen.

### X.2.3. REACTIE VAN PATIËNTEN

Welke reacties kunnen bij een patiënte met het M.R.K. syndroom worden waargenomen, wanneer de diagnose meegedeeld wordt?



De mededeling wordt als een schok ervaren. Er zijn gevoelens van depressie en verwarring. Dit gaat gepaard met een diep gevoel van anders zijn (DAVID et al. 1975). Dit kan invloed hebben op de seksuele identiteit (KAPLAN, 1968). In een retrospectief onderzoek bij 10 patiënten (HEIDENREICH et al. 1976) werden minderwaardigheidsgevoelens geconstateerd. Het contact met jongens werd vermeden evenals gesprekken over huwelijk en kinderen. HECKER en McGUIRE (1977) constateerden bij 23 patiënten, naast de eerder genoemde gevoelens, reacties van boosheid, nieuwsgierig zijn en onverschilligheid. Één patiënte werd suïcidaal, terwijl ruim 21% suïcidale gedachten had. Volgens HECKER en McGUIRE (1977) blijkt de suïcidale neiging van patiënten met het M.R.K. syndroom uit het hoge aantal van deze patiënten bij obductie na suïcide. De auteurs geven echter geen aantallen. Bovendien is deze mededeling vaag, aangezien de mate van voorkomen van dit defect vooralsnog niet scherp omlijnd is. TAYLOR et al. (1966) stelden in het algemeen dat bij een patiënte met een congenitaal defect de volgende reacties mogelijk zijn.

1. Patiënte ontkent, verbergt het defect en vertoont een normaal gedrag. Indien de familie het defect ontkent wordt dit ervaren als een vernedering.
2. Als verandering in de interpersoonlijke relatie kan opvallen, dat de patiënte zich terugtrekt (vermijdingsgedrag op grond van schaamte).
3. Door een wraakzuchtige houding (vermijdingsgedrag op grond van woede), wordt de afstand ten opzichte van de omgeving nog groter.
4. Door uitdaging laat de patiënte de omgeving meereageren. Dit verschijnsel ("acting out") is overigens in zekere mate normaal in de puberteit.

Is psychische hulp noodzakelijk voor een patiënte met congenitale aplasie van de vagina? De meningen lopen hierover nogal uiteen.

Wanneer er een gestoord lichaamsbeeld is door een ontwikkelingsstoornis achtte SCHONFELD (1964) psychotherapie noodzakelijk. Opvallend is dat patiënten chirurgische therapie als positief ervaren, omdat er iets gaat gebeuren waardoor zij als vrouw beter kunnen functioneren. Psychische hulp wordt in het algemeen negatief ervaren omdat dit het anders zijn accentueert. MATTON (1980) meende dat, indien de behandelend arts niet geïnteresseerd of capabel is in het hanteren van de psychologische kant, psychische hulp door een specialist op dat terrein moet worden ingeroepen. HEIDENREICH et al. (1976) vonden bij onderzoek van 8 patiënten de beste resultaten bij de psychologisch begeleide patiënten. Ook bemerkten zij bij hun patiënten dat het mededelen van de diagnose vaak een moeilijke verwerking met zich meebracht.

Als grootste probleem werd ervaren de kinderloosheid. Ditzelfde vonden DAVID et al. (1975).

Volgens WORASCHK en SEIFERT (1974) spelen daarentegen problemen in samenhang met de infertiliteit slechts een geringe rol.

Ook EICHER (1976) meende dat deze problemen snel overwonnen worden. Kinderloosheid kan tot depressie voeren. Dit lot wordt door hen gedeeld met vele vrouwen, alleen weet men het bij deze afwijking reeds tevoren (HELBBING, 1963). WORASCHK en SEIFERT (1974) stelden dat de patiënten kunnen afzien van het moederschap doch op psychische gronden het ontbreken van een vagina onaanvaardbaar achten. Wanneer men besluit over te gaan tot een operatieve ingreep dient men blijkens WORASCHK en SEIFERT (1974) en HEIDENREICH et al. (1976) de tijd tussen het stellen van de diagnose en de therapie zo kort mogelijk te houden. Uitstel van de operatie kan aanleiding geven tot psychosexuele stoornissen.

De preoperatieve begeleiding moet beginnen op het moment dat de diagnose gesteld wordt (KEIRSE, 1980). Er moet op worden gewezen dat de chirurgie zijn beperkingen heeft en de resultaten weliswaar vaak een belangrijke verbetering inhouden, doch dat er niet steeds een optimaal resultaat kan worden verkregen. Het

tijdstip om een neovagina-plastiek te verrichten wordt door SMOLKA (1962) en KAPLAN (1968) optimaal geacht rond het 20e levensjaar. KAPLAN drukt het als volgt uit: "om te varen tussen de scylla van de premature behandeling en de charybdis van te lang uitstel moet de psychiater aan het roer staan".

Chirurgisch is het vaak beter op latere leeftijd de ingreep te verrichten, indien patiënte gehuwd is of een partner heeft. Cohabitatie is een effectieve methode om te komen tot vaginale dilatatie en verdieping. Psychisch heeft volgens HECKER en MCGUIRE (1977) een colpopoiesis op jonge leeftijd de voorkeur. Dit heeft ook een aantal begrijpelijke nadelen.

#### X.2.4. PATIËNT - ARTS - COLPOPOIESIS

Tegenwoordig zullen niet veel artsen zich vanwege sociale, culturele en psychische redenen verzetten tegen een colpopoiesis. MAYER (1956) echter noemde de neovagina geringschattend een receptaculum seminis en beweerde dat de operateurs geen oog hebben voor het postoperatieve resultaat. Hij stelde dat echtscheidingen meer voorkomen bij patiënten die een neovagina-plastiek hebben ondergaan, zonder overigens getallen te noemen. Hij mijmerde dat in het "3e Rijk" deze ingreep geen rol speelde aangezien de patiënten toch geen "Ehetauglichkeitszeugnis" kregen. Ook is hij van mening dat "kein natürliches Vollweib dahinter steckt".

NIEDERMEYER meende volgens HELBING (1963) dat minderwaardigheidsgevoel en depressie het gevolg zijn van en onderhouden worden door een storing die niet door een plastiek opgeheven kunnen worden. Patiënten met ernstige afwijkingen aan de genitalia hebben volgens NIEDERMEYER een psychopathische aanleg (!).

OTT (1929) wees de constructie van een neovagina af indien er geen mogelijkheid tot conceptie was. Hij achtte dit niet de "hoge taak" van een arts. HELBING (1963) en WORASCHK en SEIFERT

(1974) achtten juist op psychische gronden een neovagina-plastiek noodzakelijk.

HELBING drukt het mijns inziens heel goed uit: het is niet aan de arts om een patiënte de mogelijkheid van cohabitatie te onthouden alleen omdat de mogelijkheid van conceptie niet aanwezig is. Juist bij psychisch normale vrouwen kan het ontbreken van een vagina leiden tot psychische problemen.

#### X.2.5. NA DE COLPOPOIESIS

Verstandig is het zich te realiseren dat de psychische problemen niet verdwenen hoeven te zijn na een corrigerende ingreep. De sexuele functie lijkt niet het grootste probleem. DAVID et al. (1975) wezen erop dat de meeste psychologische problemen eerst na de ingreep komen. Volgens KAPLAN (1970) daarentegen verdwijnt het gevoel van verdediging en verwarring. HECKER en MCGUIRE (1977) vonden een toegenomen gevoel van eigenwaarde na de therapie. Geen duidelijke psychische veranderingen bij hun patiënten konden worden aangetoond door WORASCHK en SEIFERT (1974).

#### X.2.6. PARTNER

De kans op ontdekking van het defect wordt in het algemeen als obstakel ervaren bij de relatie met mannen. Dit probleem wordt opgeheven door een operatieve ingreep. KAPLAN (1968) merkte op dat de mogelijkheid aanwezig is dat patiënten met aplasia vaginae sexueel passieve partners kunnen aantrekken. De motieven van een man, die op de hoogte is van de diagnose, verdienen daarom bijzondere aandacht. Anderzijds bestaat de mogelijkheid dat de patiënte een partner kiest, die in elke zin aan haar "inferieur" is.

### X.3. EIGEN ONDERZOEK

Het volgende is een neerslag van een enquête en vrije onge-structureerde gesprekken gedurende de vele bezoeken van de patiënten aan onze polikliniek.

Beseft wordt dat het een nadeel kan zijn, dat deze gesprekken gevoerd zijn met iemand die in een aantal gevallen betrokken was bij de operatie of nacontrole. Dit kan invloed hebben op de antwoorden met name betreffende de subjectief te interpreteren resultaten.

Opgemerkt moet worden dat een aantal patiënten pas in tweede instantie bij ons onder behandeling kwam. Slechts 7 patiënten waren afkomstig uit de regio Nijmegen en bij 6 patiënten werd reeds elders een vorm van therapie ingesteld om te komen tot een verdieping van de vagina. De gemiddelde leeftijd waarop voor het eerst contact opgenomen werd met de arts in verband met de congenitale afwijking was 16,7 jaar, met een spreiding van 13 tot 21 jaar.

Opvallend was dat de geopereerde patiënten die een gelukkig en harmonieus leven leiden de emoties uit het verleden op een andere wijze interpreteerden dan in de fase toen er nog sprake was van angst en verwarring. Bij onze patiënten konden geen aanwijzingen worden gevonden voor stoornissen in de vroeg-kindelijke en prepuberale seksuele ontwikkeling. Uit de anamnese kwam naar voren dat slechts één patiënte afkomstig is uit een gezin dat belast is met psychische problemen. Voordat het M.R.K. syndroom bij haar bekend was, was zijzelf reeds in verband met een ontwikkelingspsychopathie onder behandeling.

Het opleidingsniveau van onze patiënten is als volgt:

| Opleiding                                  | Patiënten | (n) |
|--------------------------------------------|-----------|-----|
| Doublures lagere school                    | 2         |     |
| Beroepsopleiding                           | 14        |     |
| Beroepsopleiding en werkzaam in dit beroep | 11        |     |
| (Para) medische sector                     | 6         |     |
| Beroepsopleiding, werkzaam als huisvrouw   | 3         |     |
| Geen beroepsopleiding, huisvrouw           | 6         |     |
| Geen opleiding, wel beroep                 | 3         |     |
| Geen opleiding, geen beroep                | 2         |     |
| Scholiere                                  | 2         |     |

Van de 12 gehuwde patiënten hebben 2 echtparen elk 2 kinderen geadopteerd. Twee echtparen zijn bezig met adoptieprocedures. Adoptie wordt afgewezen door 3 patiënten en adoptieprocedures zijn (nog) niet in gang gezet door 5 echtparen.

Drie echtparen zijn gescheiden, een patiënte is bezig met de echtscheidingsprocedure, patiënte no 6.

### X.3.1. DIAGNOSE EN PREOPERATIEVE FASE

Aangezien de diagnose aan een aantal patiënten reeds elders was meegedeeld en 4 patiënten elders een vorm van chirurgische behandeling hadden ondergaan, is het slechts retrospectief mogelijk een systematische indeling te geven van de reactiepatronen in de verschillende fasen van behandeling.

In het algemeen werd de mededeling van de diagnose als een schok ervaren.

De reactiepatronen van de patiënten geven weer:

- |                         |                                                                          |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| 1. Identiteitscrises :  | Ik ben geen man, geen vrouw,<br>ik ben niets.<br>Ik ben geen 100% vrouw. |
| 2. Emotionele reacties: | Kan altijd wel huilen.<br>Wezenloos.                                     |
| 3. Gedragsreacties :    | Durfde geen man meer aan te<br>kijken.                                   |

De wijze waarop in een aantal gevallen werd medegedeeld dat chromosomenonderzoek nodig was om te zien "of U een jongetje of een meisje bent" getuigt van een ontbreken van begrip.

Suïcide gedachten kwamen op bij 5 patiënten. Een patiënte pleegde meerdere malen een tentamen suïcidii (deze patiënte had reeds een psychisch belaste voorgeschiedenis).

Als troost werd het ervaren indien er gewezen werd op de mogelijkheid van colpopoiesis. Het was vernederend voor de patiënte indien er geen neovagina geconstrueerd werd voordat er sprake was van verkering. Een gynaecoloog deelde zijn patiënte mee: "geen verkering, geen schede". Ook het gebruik van termen als kunstvagina en artificiële vagina werden als vernederend ervaren. In de meeste gevallen werd de patiënte opgevangen door haar moeder. Psychiatrische hulp werd door de meeste patiënten afgewezen, indien aangeboden.

Belangrijk werd de opvang van ouders of vrienden ervaren maar bij de meeste patiënten bleef een gevoel van anders te zijn. De meeste patiënten sloten zich in meer of mindere mate af van de buitenwereld nadat het M.R.K. syndroom gediagnostiseerd was en werden mensenschuw.

### X.3.2. OPERATIEVE FASE

Iedere hulp werd, naar achteraf bleek, afgewezen door 2 patiënten. Zij ondergingen de neovagina-plastiek zonder dat hun ouders van de operatie op de hoogte waren. Een patiënte, toen 18 jaar, motiveerde dit als volgt: "Ik was verder dan mijn ouders, die huilden maar".

De argumentatie om een colpopoiesis te laten verrichten was in het algemeen om zich weer een complete vrouw te voelen. Bij 6 patiënten was de reden normale samenleving te kunnen hebben.

Achteraf bleek dat in de preoperatieve fase de patiënten graag contact zouden hebben gehad met lotgenoten. Echter nadat de patiënten weer ontslagen waren bestond deze behoefte niet meer.

Twee patiënten werden pre- en postoperatief door een psycholoog begeleid, een patiënte door een psychiater. Het is niet noodzakelijk dat patiënten die een colpopoiesis ondergaan, professioneel-psychologisch begeleid worden; in onze kliniek is dit ook geen routine.

### X.3.3. POSTOPERATIEVE FASE

Na de operatie voelde een patiënte zich herboren. De narcose werd als de dood ervaren, waarna een nieuwe vrouw werd geboren. Een patiënte had tijdens de narcose gedroomd dat ze vanuit een put naar boven gekomen was. Bij een patiënte bestond na de ingreep het gevoel alsof zij altijd al een vagina had gehad. De meeste patiënten reageerden anders en hadden niet het idee dat er iets veranderd was. Zij beschouwden het meer als een groei-proces.

Ook na de ingreep werden contacten vermeden. Dit veranderde na 1-2 jaren.

Psychologische hulp werd achteraf door 11 patiënten wenselijk geacht. De overige patiënten hadden liever een speciaal iemand, met kennis van zaken, om op terug te kunnen vallen.

De pelotte-nabehandeling werd door 3 patiënten als onverdrage-lijk ervaren en zij staakten tijdelijk deze behandeling. Een patiënte droomde te sterven door de pelotte. Opvallend is het grote aantal (80%) patiënten dat droomt en fantaseert zwanger te zijn (wensdromen). Zwangere vrouwen en vrouwen met kind-  
wagens worden vaak met afgunst bekeken. Deze gevoelens blijven heel lang aanwezig en worden geluxeerd door bijvoorbeeld een vriendin, die zwanger geworden is of een zuster die een kind gekregen heeft.

Gedachten over uterustransplantatie bestaan ook bij sommige patiënten. Een patiënte droomde dat bij haar moeder de baarmoeder verwijderd werd en vervolgens bij haar geïmplanteed.



Opvallend is dat veel patiënten een gebrekkige kennis hebben van hun congenitale afwijking. Ook kon geen patiënte goed navertellen wat er precies bij de operatie gebeurd was, zulks ondanks het feit dat hen tevoren hierover uitleg was gegeven. Een patiënte meldde zelfs dat een stuk darm geïmplanteerd was. Dat deel van de operatie waarin sprake is van dissectie tussen blaas en rectum werd door geen van de patiënten vermeld. Dit wijst op een "emotionele blokkade" die de voorlichting aan de patiënten bemoeilijkt.

De antwoorden op de vraag of de congenitale afwijking hun leven veranderd had, liepen zeer uiteen.

van "Dan zou ik nu niet zo gesloten zijn" en

"Misschien was het wel goed, ik heb veel ervaring opgedaan" tot

"Nou zit ik gelukkig niet met die troep" en

"Kinderen heb ik toch nooit willen hebben".

Bekende, niet door iedere patiënte gestelde vragen waren:

- Wat moet de partner gezegd worden en wanneer.
- Merkt de partner bij samenleving iets.
- Is bij een neovagina orgasme mogelijk.

#### X.4. RICHTLIJNEN

1. De arts zal, wetende wat de mogelijke reacties van de patiënte zijn, met gepaste zorg de diagnose moeten mededelen. Hierbij kan gebruik worden gemaakt van tekeningen of foto's. Het is soms zinvol bij de gesprekken de partner of moeder te betrekken. Indien de patiënte een psychiatrische voorgeschiedenis heeft of indien er sprake is van een inferieuri-teitsgevoel dat geheel is toe te schrijven aan het defect moet een colpopoiesis alleen gedaan worden in overleg met een psycholoog/psychiater. Indien de partner een colpopoiesis

- niet noodzakelijk acht en de patiënte wel, moet men zeer bedacht zijn op huwelijksproblemen die kunnen gaan optreden.
2. De tijd tussen het stellen van de diagnose en de colpopoiesis mag niet te lang zijn.
  3. Het is belangrijk patiënte pre-operatief reeds op de hoogte te stellen van de ongemakken verbonden aan de colpopoiesis, zoals de langdurige pelotte-nabehandeling, de frequente controles, het niet mogen fietsen met de pelotte etc.
  4. Beoordeeld moet worden of hulp nodig is van een psycholoog/psychiater.
  5. Gewezen moet worden op de beperkingen van chirurgie en het feit dat pas na vele maanden het uiteindelijke resultaat bereikt wordt.
  6. Het is belangrijk er naar te streven dat patiënte steeds dezelfde arts ziet bij de controles. Het inschakelen van een "contact-patiënte" kan van nut zijn en moet daarom serieus overwogen worden.

Concluderend kunnen wij stellen, dat de psychische begeleiding van de patiënten naast de operatie-technische aspecten bij het bereiken van het uiteindelijke doel: de behandeling van een patiënte met het M.R.K. syndroom, een belangrijke plaats inneemt, aangezien er sprake is van een wederkerige beïnvloeding. Of de psychische hulp een professioneel karakter moet hebben, moet per patiënte beoordeeld worden.

### COLPOSCOPISCH ONDERZOEK BIJ PATIËNTEN GEOPEREERD VOLGENS DAVYDOV

#### XI.1. INLEIDING

De neovagina geopereerd volgens de methode Davydov wordt geheel geëpitheliseerd (zie ook VIII.2.). Er ontstaat een vagina waarvan het macroscopische en microscopische beeld niet verschilt van een status na uterusextirpatie.

De bekleding van het vestibulum vaginae is epitheelweefsel. Hieronder wordt verstaan: aaneengesloten cellen met een geringe intercellulaire tussenstof. Indien de continuïteit onderbroken wordt, neigen alle epithelia ertoe het wondoppervlak te bekleden. Houdt de epithelisatie van de neovagina zich aan de algemene wetmatigheden van wondgenezing of anders gezegd hoe verloopt de bekleding van de neovagina met plaveiselepitheel?

Bij wondgenezing is er sprake van een ontstekingsreactie, waarbij plasmaeiwitten en leucocyten in het wondgebied dringen mede ten gevolge van een toegenomen vasculaire permeabiliteit.

Het herstel van een continuïteitsonderbreking in een bekledend epitheeloppervlak verloopt in de volgende fasen:

##### 1. Migratie en mobilisatie.

De cellulaire migratie is waarschijnlijk de belangrijkste oorzaak van het herstel van de normale cellulaire opbouw. Dit proces begint voor de meeste epithelia binnen 24 uur na het ontstaan van het defect (GIBBINS, 1968). Het contact tussen de epitheliale cellen aan de wondrand wordt losser.

- De cellen zijn meer afgeplat en ontwikkelen cytoplasmatische uitsteeksels. Vervolgens gaan de cellen amoëboïde bewegingen vertonen (JAMES en VAN HATTUM, 1981). Een proces begint van over elkaar heen glijden en rollen van de cellen, zoals dat verondersteld werd door KRAWCZYK (1971). Onderzoek van DE JONG (1980) maakt dit ook aannemelijk. Hij nam ook veranderingen waar van de microvilli, die de afgeplatte cellen bedekken. Het mechanisme dat de bekledende cellen aanzet tot amoëboïde bewegingen is even onbekend als het stoppen hiervan. De mobilisatie en migratie treden niet op ten gevolge van druk door prolifererende cellen, waardoor de cellen in het defect zouden worden geduwd (JAMES en VAN HATTUM, 1981).
2. Proliferatie en een stijging van de delingsactiviteit in het wondrandgebied worden gezien ongeveer 24 uur na het ontstaan van het defect (KRAWCZYK, 1971; JAMES en VAN HATTUM, 1981).
  3. Ingroei in het defect vindt plaats van bloed- en lymfevaten en fibroblasten. De ingroeïende bloedvaten geven het typische aspect van granulatieweefsel.
  4. Na de aanvankelijke dedifferentiatie met morfologische en metabolische veranderingen (GIBBINS, 1968), differentiëren de epitheelcellen zich weer tot de oorspronkelijke vorm (JAMES en VAN HATTUM, 1981).

De epithelisatie gaat vaak samen met retractie. Het is niet duidelijk of dit een mechanisme in de cel is of alleen het gevolg is van inkrimping van litteken-collageen (HUNT en WINKLE, 1979). De retractie optredend bij wondgenezing is hoewel hinderlijk, een normaal verschijnsel. Een mogelijke oorzaak zijn de zogenaamde myofibroblasten, lokaal gevormd door fibroblasten.

Een primair gestoorde epithelisatie komt alleen voor bij een algemeen slechte toestand. De epithelisatie wordt ook beïnvloed door de kwaliteit van de ondergrond.

Verder wordt de migratie negatief beïnvloed door:

- infectie,
- slechte zuurstofvoorziening als gevolg van vascularisatiestoornissen,
- medicijnen, zoals corticosteroiden,
- druk uitgeoefend op het weefsel.

In het geval van toepassing van vrije autologe transplantaten bestaan er verschillende theorieën wat betreft wondgenezing en aanslaan van het transplantaat.

1. Gezien de grote activiteit van fibroblasten bij de wondgenezing heeft men wel verondersteld, dat transplantaten door gastheercellen worden geïnfiltreerd en geheel vervangen ("cell replacement" theorie). Aangenomen wordt echter dat fibroblasten gedifferentieerde cellen zijn, die zich niet meer ontwikkelen in andere typen bindweefsel.
2. PEER (1955) maakte op grond van eigen onderzoek aannemelijk dat getransplanteerde weefsels, mits op voorkeursplaatsen getransplanteerd, neigen tot overleven met behoud van de eigen structuur ("cell survival" theorie).

Het peritoneum bestaat uit een laag afgeplatte cellen, mesotheel; een basaalmembraan en daaronder losmazig bindweefsel met vet, capillairen, lymfevaten en parallel lopende bundels collageen. Peritoneum is afkomstig van mesoderm en bezit een aantal gunstige voorwaarden voor transplantatie:

1. Het bezit geen eigen vasculair systeem.
2. Door het sereuze oppervlak bestaat de mogelijkheid om zich snel te verbinden met omliggend weefsel.
3. "Voeding" geschiedt door permeatie (ISMALI, 1959).

Echter het aanslaan van een peritoneum transplantaat buiten het abdomen achtte Ismaili onmogelijk. Het transplantaat gaat te gronde en bloedvaten en fibroblasten invaderen en vervangen het peritoneum. Dit was ook de mening van BIER (1918). Zo gebruikte

LANZ (1912) peritoneum van een breukzak voor de bekleding van ulcera. Dit was geen succes in verband met niet aanslaan. Het transplantaat werd necrotisch.

## XI.2. EIGEN ONDERZOEK

### Materiaal en methoden

Zes patiënten at random (no 7, 9, 10, 11, 21 en 23) met een leeftijd van  $20,6 \pm 1,1$  (mean  $\pm$  SEM) jaar, spreiding 17 tot 24 jaar, die een neovagina-plastiek volgens Davydov hadden ondergaan werden bij elke controle colposcopisch onderzocht. Dit onderzoek werd gedurende een periode van 4 à 5 maanden bij ieder poliklinisch onderzoek verricht. Speciale aandacht werd besteed aan de overgang vaginaal plaveiselepitheel en peritoneum. Steeds werd bij een patiënte hetzelfde gebied in deze overgangszone vervolgd en gefotografeerd.

Alle colposcopische beelden werden gefotografeerd met een stereo-colposcoop met een binoculair lenssysteem voor stereoscopische inspectie. Bij een werkafstand van 24 cm is de vergroting 14 maal. De colposcoop is uitgerust met een camera en een electronenflitser. Films van 24 DIN (200 ASA) werden gebruikt. De films werden ontwikkeld en afgedrukt op de Afdeling Medische Fotografie.

Voor het onderzoek werd een eendenbekspectulum gebruikt en de vagina werd met een droge depper gereinigd. Het colposcopisch onderzoek werd gecombineerd met cytologisch onderzoek (Zie VIII.2.). De patiënten gaven gaarne hun toestemming voor dit onderzoek.

### Resultaten

Gedurende de eerste 10 postoperatieve weken is de neovagina hemorrhagisch geïnbibieerd. Bij cytologisch onderzoek worden

uitgebreide ontstekingsreacties gezien. Ongeveer de 12e week post operationem kan een duidelijke demarcatielijn worden gezien tussen de aanwezige rudimentaire vagina en de neovagina (fig. XI.2.-1). Bij cytologisch onderzoek worden geen mesotheelcellen gevonden. Na de 14e week is de neovagina bedekt met een gladde vliezige structuur, waarin zich zeer veel capillairen bevinden. Deze vliezige structuur kan in de top soms onregelmatig zijn en vertoont dan een "zeewier" aspect. Histologisch blijkt dit granulatieweefsel te zijn.

De demarcatielijn is te herkennen door het kleurverschil tussen de aanwezige vaginale bekleding en de meer rood gekleurde geconstrueerde neovagina. Dit is mede het gevolg van een duidelijk verschillend vascularisatiepatroon. Er is een toegenomen vascularisatie aan beide zijden van de demarcatielijn met een typisch beeld in het transplantaat. De capillairen lijken te ontspringen vanuit de demarcatielijn en lopen vrijwel parallel aan elkaar onder een hoek van 90 graden ten opzichte van de demarcatielijn (fig. XI.2.-2). Enkele kurketrekker-vormige vaten zijn meestal duidelijk te herkennen. Vanaf de 16e week zijn macroscopisch zichtbare tongvormige uitlopers te zien, die groeien vanuit het aanwezige vagina-epitheel. Na ongeveer 2 mm stopt de groei van de tongtjes en groeit het tussenliggende vagina-epitheel zodanig verder, dat op deze wijze weer één lijn gevormd wordt. Vervolgens groeien van hieruit weer uitloper-tjes enz. (fig. XI.2.-3 en -4.).

Dat het hier vagina-epitheel betreft zien wij aan de hand van cytologisch en histologisch onderzoek. Kleuring van de neovagina met lugol toont aan dat dit weefsel glycogeen moet bevatten. (zie VIII.2.)

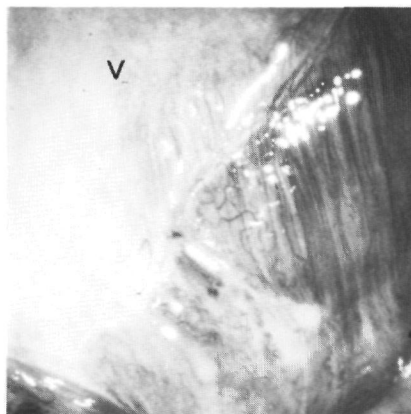
Tussen de 39e en 52e week verdwijnt de oorspronkelijke demarcatielijn.

### XI.3. BESCHOUWINGEN

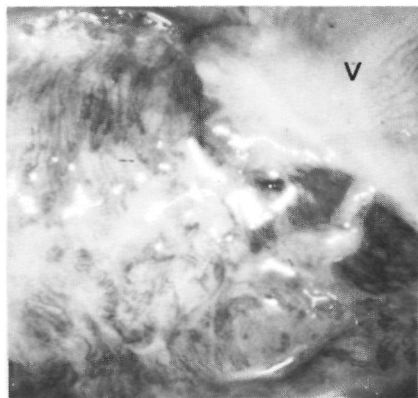
Tot de 10e week is de neovagina bedekt met peritoneum. Spoedig hierna ontwikkelt zich een capillair systeem, dat het trans-



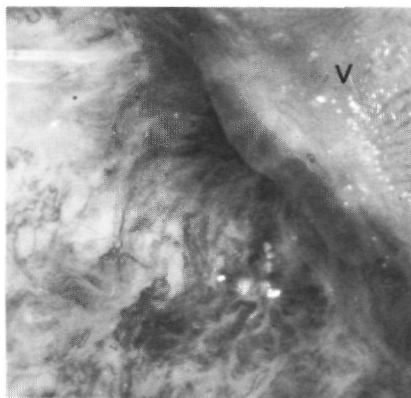
1



2



3



4

*Fig. XI 2-1/2/3/4: Colposcopisch aspect van de zijwand.*

*Demarcatielijn rudimentaire vagina en neovagina (1). Bij dezelfde patiënte wordt 3 weken later een toegenomen vascularisatie aangetroffen (2). Tongvormige uitlopers groeiend vanuit het aanwezige vagina-epitheel (3). Het colposcopische beeld 2 weken later (4). (vergroting 5x).*

*V = rudimentaire vagina.*



plantaat invadeert. Dier-experimenteel onderzoek door DOUGLAS et al. (1954) met choriontransplantaat laat eveneens een invasie van capillairen in het transplantaat zien. Volgens KOLSTAD en STAFLE (1977) worden in de transformatie-zone van plaveisel- en cylinderepitheel zich vertakkende capillairen gezien. In de overgangszone vagina-epitheel en de geconstrueerde neovagina kan hetzelfde worden gezien. In het vagina-epitheel bevinden zich zoals in de normale situatie netwerk- en hairpincapillairen. Vanaf de 16e week is de uitgroei van vagina-epitheel over het transplantaat macroscopisch zichtbaar. De vrij snelle epithelisatie is mogelijk door gunstige omstandigheden zoals het ontbreken van dehydratie en korstvorming.

Concluderend kan worden gesteld aan de hand van colposcopisch onderzoek -ondersteund door cytologisch en histologisch onderzoek- dat het peritoneum wordt vervangen door een dunne laag glad granulatieweefsel. Dit vormt de basale laag voor migratie van vagina-epitheel vanuit de rudimentaire vagina.

## SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de gegevens uit de literatuur over aplasia vaginae beschreven. Bovendien worden de morfologische en functionele resultaten besproken van een longitudinale studie bij 28 patiënten, die een neovagina-plastiek ondergingen door middel van transpositie van het peritoneum.

HOOFDSTUK I geeft een overzicht van de 5 verschillende theorieën betreffende de oorsprong en embryologie van de menselijke vagina.

1. de buizen van Müller
2. de buizen van Müller en Wolff
3. de buizen van Müller en de sinus urogenitalis
4. de sinus urogenitalis
5. de buizen van Wolff

De hormonale invloed op de embryologische ontwikkeling van de vrouwelijke tractus genitalis wordt beschreven. Een ontwikkelingsstoornis of een stoornis in de kanalisatie van de buizen van Müller kan aplasia vaginae tot gevolg hebben.

HOOFDSTUK II beschrijft andere anomalieën, waarbij een verkorte (abnormale) vagina voorkomt.

HOOFDSTUK III geeft de samenhang van het M.R.K. syndroom met andere congenitale anomalieën. Ongeveer 36% van de patiënten met het M.R.K. syndroom heeft congenitale afwijkingen van de tractus uropoieticus. Congenitale afwijkingen van het skelet worden gevonden bij 10-20% van de patiënten met het M.R.K. syndroom. Het is opvallend dat de meeste patiënten met het M.R.K. syndroom én afwijkingen van het (geh)oor ook afwijkingen van de tractus uropoieticus hebben. Indien de laatst genoemde afwijkingen niet aanwezig zijn, worden er congenitale afwijkingen van het skelet gevonden.

HOOFDSTUK IV geeft een overzicht van chromosomenonderzoek verricht bij patiënten met het M.R.K. syndroom. Een causatief ver-

band tussen chromosomale afwijkingen en het M.R.K. syndroom is nooit aangetoond.

HOOFDSTUK V geeft een gedetailleerd overzicht van de hieronder vermelde methoden voor de constructie van de neovagina bij patiënten met een congenitale aplasia vaginae.

1. De impressiemethode volgens Frank en de chirurgische variatie van deze methode volgens Vecchietti.
2. De vulvovagina-plastiek volgens Williams.
3. De neovagina-plastiek die berust op secundaire epithelisatie na dissectie.
4. Het gebruik van een getransplanteerde ileumlis bij de constructie van de neovagina.
5. Soortgelijke technieken waarbij het rectum of sigmoid wordt getransplanteerd.
6. Huidtransplantatie.
7. Het gebruik van peritoneum en homotransplantaten voor de bekleding van de neovagina.

Bij de meeste technieken is het gebruik van een pelotte noodzakelijk.

HOOFDSTUK VI maakt melding van het ontstaan van carcinoom in de neovagina. Ook worden de methoden besproken die toegepast worden voor de reconstructie van de vagina na radicale therapie in verband met carcinoom van de tractus genitalis.

HOOFDSTUK VII beschrijft de klinische data van de longitudinale studie die gedaan werd bij 28 patiënten in het Sint Radboud-ziekenhuis te Nijmegen. De techniek waarbij gebruik wordt gemaakt van peritoneum voor de constructie van de neovagina wordt gedetailleerd beschreven.

De neovagina was volkomen geëpitheliseerd na  $8,2 \pm 0,8$  (mean  $\pm$  SEM) maanden.

Twee en tachtig procent van de patiënten, die sexueel actief zijn (79%), hebben een bevredigend sexueel leven.

HOOFDSTUK VIII beschrijft de methoden en resultaten van een prospectief cytologisch en histologisch onderzoek. Biopsieën en uitstrijkjes werden genomen bij respectievelijk 23 en 24 patiënten. Mesotheel werd bij het histologisch onderzoek niet aangetroffen. Het histologisch onderzoek maakt aannemelijk dat de epithelisatie van de neovagina tenminste voor een deel het gevolg is van metaplastische veranderingen van het cylinder-epitheel, dat het lumen van de paramesonefrische ducti bekleedt. Cytologisch onderzoek laat bij alle patiënten de aanwezigheid van plaveiselepitheel zien; bij 6 patiënten werden ook cylindercellen aangetroffen. Bij 3 patiënten werden cyclische veranderingen op cellulair niveau aangetoond.

HOOFDSTUK IX beschrijft een prospectieve hormonale studie bij 6 patiënten die een neovagina-plastiek volgens Davydov hebben ondergaan. Twee mg gemicroniseerd  $17\beta$ -oestradiol werd in de neovagina geapliceerd.

De  $E_2$  serumconcentraties stegen significant ( $p < 10^{-6}$ ), tot 24,5 uur na de applicatie. De F.S.H. spiegels veranderden significant ( $p = 0,003$ ) in vergelijking met de basale waarden. Er werd geen significante ( $p = 0,08$ ) verandering gevonden van de L.H. spiegels.

HOOFDSTUK X vermeldt de psychische aspecten van onderzoek en behandeling bij patiënten met het M.R.K. syndroom. De gegevens werden verkregen door middel van een enquête en vrije ongestructureerde gesprekken met de patiënten. Enige praktische richtlijnen worden gegeven voor de begeleiding van een patiënte met het M.R.K. syndroom.

HOOFDSTUK XI beschrijft de wondgenezing in het algemeen. Bij 6 patiënten werd een prospectief longitudinaal onderzoek verricht met het doel het epithelisatie proces met een stereo-colposcoop te onderzoeken. Groei van epitheel vanuit het aanwezige vagina-epitheel is zichtbaar.

# CONSTRUCTION OF A NEOVAGINA BY THE TRANSPOSITION OF PERITONEUM

## SUMMARY

This thesis presents data from the literature on vaginal aplasia together with the morphological and functional results from a longitudinal study of 28 patients. A neovagina was created in each patient by using the peritoneum from the pouch of Douglas.

CHAPTER I reviews the following five different theories concerning the origin and embryology of the human vagina.

1. the Müllerian ducts
2. the Müllerian and Wolffian ducts
3. the Müllerian ducts and sinus epithelium
4. the sinus epithelium
5. the Wolffian ducts

The role which gonadal hormones play in the differentiation of the genital tract is described. Failure for the Müllerian duct system to develop or canalize can result in an absence of the upper vagina.

CHAPTER II describes other anomalies involving the occurrence of a shortened (abnormal) vagina.

CHAPTER III compares the relationship between the M.R.K. syndrome and other congenital anomalies. The incidence of urinary tract anomalies in patients with the M.R.K. syndrome is about 36% and that of skeletal anomalies is 10-20%. It is important to realize that most patients with the M.R.K. syndrome combined with anomalies of the auditory system also have anomalies of the renal system; otherwise, skeletal anomalies are involved.

CHAPTER IV reviews chromosomal studies done in patients affected with the M.R.K. syndrome which, in fact, indicate that chromosomes are not a causative factor.

CHAPTER V includes a detailed review of the following corrective methods used in patients with a congenital aplasia of the vagina.

1. Use of intermittent pressure by means of a mold, as suggested by Frank.  
Surgical variation of this method, by Vecchietti.
2. Comparatively minor surgical procedure: vulvovaginoplasty, according to Williams.
3. Dissecting a vaginal space and maintaining it by using a mold.
4. Use of a transplanted ileal loop to function as a vagina.
5. A technique, similar to the transplanted ileal loop, involving the rectum or the sigmoid.
6. Skin grafting techniques.
7. Use of the peritoneum and homotransplants as a surgical dressing for the neovagina.

In most techniques used, a mold is necessary.

CHAPTER VI reports on the development of carcinoma in the neovagina. After extensive treatment for pelvic carcinoma, the methods used for vaginal reconstruction are also discussed.

CHAPTER VII describes the clinical data from the longitudinal study done at St. Radboud Hospital in Nijmegen. The technique used for creating a neovagina from the peritoneum in 28 patients is described in detail. The epithelialization process was completed after  $8.2 \pm 0.8$  (mean  $\pm$  SEM) months. Of all women in the study, 79% of them were sexually active and 82% of these patients had a normal sex life.

CHAPTER VIII describes the methods and results of a prospective cytological and histological study. Biopsies and cytology specimens were taken from 23/24 patients. There were no persisting mesothelial elements seen in the biopsies. The material stated in this chapter suggests that the mechanism of neovaginal epithelialization is squamous metaplasia from a proliferating paramesonephric glandular epithelium. Smears taken from the neovagina of all patients show a squamous epithelium; in 6 patients, glandular cells were also seen. The hormonal changes of the normal menstrual cycle in 3 patients were cytologically reflected.

CHAPTER IX describes a prospective hormonal study performed in 6 patients with a neovagina. Estrogen absorption from the neovagina was studied by administering 2 mg of micronized 17 $\beta$ -estradiol neovaginally. Until 24.5 hours after the application, the E<sub>2</sub> levels were significantly ( $p < 10^{-6}$ ) elevated. FSH levels were significantly ( $p = 0.003$ ) changed in comparison to the basal serum concentration. There was no significant ( $p = 0.08$ ) change found in serum LH levels.

CHAPTER X reports the psychological aspects of patients treated for vaginal aplasia. These data were assessed by means of a retrospective questionnaire and nonstructural discussions with the patients. A few guidelines were suggested to the patients in order to assist their psychological adjustment throughout treatment.

CHAPTER XI describes the general aspects which are involved with the healing process of the wound. The epithelialization process was investigated with a stereo-colposcope in a prospective, longitudinal study of 6 patients. An upward growth of the vestibular lining could be seen.





- ABBE R. (1898): New method of creating a vagina in case of congenital absence. Med. Rec. 54, 836-838. V.3.5.1  
V.3.5.2
- ABRENIO J.K., CHUNG H.J. and POMANTE R. (1977): Verrucous carcinoma arising from an artificial vagina. Obstet. Gynecol. 50, 18s-21s. VI.1
- ADAMS W.M. (1943): Construction of an artificial vagina. Surg. Gynec. Obstet. 76, 746-751. VIII.1
- ALEXANDROV M.S. (1955): Obrazovaniye iskustvennogo vaginalishcha iz sigmoidnoy kishki (Vorming van een artificiële vagina uit het sigmoid) Moskou, Medgiz. p. 185. V.3.4.1  
V.3.4.2  
V.3.4.3
- ANGER D., HEMET J. et ENSEL J. (1966): Forme familiale du syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser. Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. 18, 229-234. IV.
- ANTOINE T. (1970): Plastische Korrekturoperationen bei Scheidenatresie. Wien. Klin. Wschr. 82, 559-561. V.3.1
- AREF I., EL-SHEIKHA Z. and HAFEZ E.S.E. (1978): Absorption of drugs and hormones in the vagina. In: The human vagina. Ed.: Hafez E.S.E. and Evans T.N. Amsterdam, New York, Oxford, North-Holland Publishing Company pp. 179-191. IX.2
- ARIYAMITR P., TOONGSUWAN S. and SUVONNAKOTE T. (1973): A simple operation for the correction of vaginal agenesis. J. med. Ass. Thai. 56, 680-684. V.3.5.1
- AYRE J.E. (1944): Cyclic ovarian changes in artificial vaginal mucosa. Am. J. Obstet. Gynecol. 48, 690-695. VIII.1
- AZHAR H. (1976): Zum Problem der künstlichen Scheide beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. Geburtsh. u. Frauenheilk. 36, 951-953. V.3.6
- AZOURY R.S. and JONES H.W.jr. (1966): Cytogenetic findings in patients with congenital absence of the vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 94, 178-180. III.2  
III.3  
IV.
- BAIRD P.A. and LOWRY R.B. (1974): Absent vagina and the Klippel-Feil anomaly. Am. J. Obstet. Gynecol. 118, 290-291. III.2
- BALDWIN J.F. (1904): The formation of an artificial vagina by intestinal transplantation. Ann. Surg. 40, 398-403. V.3.4.1

|                                                                                                                                                                                                           |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| BALDWIN J.F. (1907): Formation of an artificial vagina by intestinal transplantation. <i>Am. J. Obstet. Dis. Wom.</i> 56, 636-640.                                                                        | V.1<br>V.3.4.1   |
| BARCLAY D.L. (1968): Commentaar. Zie Cali R.W. and Pratt J.H. (1968).                                                                                                                                     | III.1            |
| BARROWS D.N. (1957): Results after construction of artificial vaginas. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 73, 609-614.                                                                                        | V.3.1.<br>V.3.3  |
| BEAVIS E.L.G., BROWN J.B. and SMITH M.A. (1969): Ovarian function after hysterectomy with conservation of the ovaries in pre-menopausal women. <i>J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.</i> 76, 969-978.        | IX.1             |
| BECK C. (1900): A new method of colpoplasty in a case of entire absence of the vagina. <i>Ann. Surg.</i> 32, 572-574.                                                                                     | V.3.5.1          |
| BENDER S. (1956): Ovulation in the congenital absence of the uterus. <i>J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.</i> 63, 204.                                                                                        | IX.1             |
| BERGER M. und EDUAH S. (1978): Einige Grundsätze zur Neovagina-Plastik (Zusammenfassung). <i>Gynäk. Rdsch.</i> 18, 92-93.                                                                                 | V.3.6<br>VIII.1  |
| BHONSALE I.N. (1956): Congenital atresia vaginae. A new modification of the Brady-Graves operation. <i>J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.</i> 63, 404-408.                                                     | V.3.1<br>V.3.5.1 |
| BIER A. (1918): Beobachtungen über Regeneration beim Menschen. <i>Dtsch. med. Wschr.</i> 44, 1-6.                                                                                                         | XI.1             |
| BIGGERS J.D. and CLARINGBOLD P.J. (1954): Optimum conditions for the local (intravaginal) action of oestrogens. <i>Aust. J. exp. Biol. med. Sci.</i> 7, 118-139.                                          | IX.2             |
| BIGGERS J.D. and CLARINGBOLD P.J. (1955): Mitotic activity in the vaginal epithelium of the mouse following local oestrogenic stimulation. <i>Aust. J. exp. Biol. med. Sci.</i> 89, 124-131.              | IX.2             |
| BILDERBEEK J. VAN (1957): Aplasia vaginae. In: <i>Gynaecologische en obstetrische studies</i> . Ed.: Plate W.P., Mastboom J.L., Sindram I.S. en Vink P.H.J. de. Haarlem, de Erven F. Bohn N.V. pp. 28-38. | III.1            |
| BLOCH P. (1949): Formation d'un vagin artificiel par dédoublement du paramètre. <i>Bull. Ass. Gynéc. Obstét.</i> 3, 206-208.                                                                              | V.3.6            |
| BLOCH P., CURCHOD A. et CORDEY R. (1961): Confection d'un néo-vagin par dédoublement du ligament large dans un cas de Rokitansky-Küster-Hauser. <i>Gynaecologia (Basel)</i> 151, 113-115.                 | V.3.6            |
| BOSTON N. (1907): Absence of the uterus in three sisters and in two cousins. <i>Lancet</i> 1, 21-22.                                                                                                      | IV.              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| BOUTROY J.L., MANINI P., GIRARD M. et RIBON M. (1978): Syndrome de Rokitansky-Küster-Hauser atypique et dysmorphies turnériennes à caryotype normal (syndrome d'Ullrich-Noonan). J. Gyn. Obst. Biol. Repr. 7, 831-835.                                                                         | III.2<br>III.3<br>IV.         |
| BRAUN F.C. and BAYER J.F. (1962): Familial nephrosis associated with deafness and congenital urinary tract anomalies in siblings. J. Pediat. 60, 33-41.                                                                                                                                        | III.3                         |
| BREGADSE I.L. (1931): Ein Versuch zur Wundbehandlung mit Vernix caseosa des Neugeborenen. Zbl. Chir. 19, 1191-1192.                                                                                                                                                                            | V.3.7                         |
| BRINDEAU A. (1934): Création d'un vagin artificiel à l'aide des membranes ovulaires d'un oeuf à terme. Gynéc. et Obstét. 29, 385-392.                                                                                                                                                          | V.1<br>V.3.7                  |
| BROADBENT T.R. and WOOLF R.M. (1976): Non-operative construction of the congenitally atretic vagina. In: Transaction of the fifth international congress of Plastic and Reconstructive Surgery, 1975. Ed.: Marchal D. and Hueston J.T. Paris, New York, Barcelone, Milan, Masson. pp. 627-633. | V.3.1                         |
| BROWN J.B., KELLAR R. and MATTHEW G.D. (1959): Preliminary observations on urinary oestrogen excretion in certain gynaecological disorders. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 66, 177-211.                                                                                                         | IX.1                          |
| BRUCK H.G., GITSCH E. und HUSSLEIN H. (1971): Scheidenplastik bei Aplasia vaginae mittels umgedrehter Dermislappen. Geburtsh. u. Frauenheilk. 31, 409-415.                                                                                                                                     | V.3.5.2                       |
| BRUCK H.G., LEODOLTER S. und RUDELSTORFER B. (1976): Die Sternplastik als optimale Therapieform des kompletten und inkompletten Scheidenverschlusses. Arch. Gynäk. 221, 367-374.                                                                                                               | V.3.5.2                       |
| BRYAN A.L., NIGRO J.A. and COUNSELLER V.S. (1949): One hundred cases of congenital absence of the vagina. Surg. Gynec. Obstet. 88, 79-86.                                                                                                                                                      | III.1/2<br>V.3.1/4<br>V.3.5.2 |
| BRYANS F.E. (1981): Management of congenital absence of the vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 139, 281-284.                                                                                                                                                                                      | III.1<br>V.3.5.2, V.5         |
| BULMER D. (1957): The development of the human vagina. J. Anat. 91, 490-508.                                                                                                                                                                                                                   | I.2.4                         |
| BURGER K. (1937): Künstliche Scheidenbildung mittels Eihäuten. Zbl. Gynäk. 2, 2437-2440.                                                                                                                                                                                                       | V.1<br>V.3.7                  |
| BURGER K. (1947): Weitere Erfahrungen über die künstliche Scheidenbildung mit Eihäuten. Zbl. Gynäk. 69, 1153-1158.                                                                                                                                                                             | V.3.7                         |
| BURIAN F. (1935): Zie Fára M., Veselý K. and Kafka V. (1972).                                                                                                                                                                                                                                  | V.3.5.2, V.4                  |

|                                                                                                                                                                                                                                |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| BURNIER A.M., MARTIN P.L., YEN S.S.C. and BROOKS P. (1981):<br>Sublingual absorption of micronized 17 $\beta$ -estradiol. Am. J.<br>Obstet. Gynecol. 140, 146-150.                                                             | IX.2                        |
| CAFFIER P. (1938): Zur Frage der künstlichen Scheidenbildung<br>mittels Transplantation. Zbl. Gynäk. 62, 1186-1192.                                                                                                            | V.3.7                       |
| CALI R.W. and PRATT J.H. (1968): Congenital absence of the<br>vagina. Long-term results of vaginal reconstruction in 175<br>cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 100, 752-763.                                                       | III.1<br>V.3.3/4<br>V.3.5.2 |
| CAPRARO V.J. and CAPRARO E.J. (1972): Creation of a neovagina.<br>A simplified technic. Obstet. Gynecol. 39, 544-549.                                                                                                          | V.3.2                       |
| CAPRARO V.J. and COHEN M.M. (1969): Cytogenetic analysis of<br>patients with developmental anomalies of the Müllerian<br>ducts. Obstet. Gynecol. 33, 647-648.                                                                  | IV.                         |
| CAPRARO V.J. and GALLEG0 M.B. (1976): Vaginal agenesis. Am. J.<br>Obstet. Gynecol. 124, 98-107.                                                                                                                                | V.3.2                       |
| CARMICHAEL D.E. (1971): Vagina from urinary bladder. Am. J.<br>Obstet. Gynecol. 110, 130-131.                                                                                                                                  | VI.2                        |
| CARPENTIER P.J. and POTTER E.L. (1959): Nuclear sex and genital<br>malformation in 48 cases of renal agenesis, with especial<br>reference to nonspecific female pseudohermaphroditism. Am.<br>J. Obstet. Gynecol. 78, 235-258. | III.1                       |
| CASTHELY S., MAHESWARAN C. and LEVY J. (1974): Laparoscopy: An<br>important tool in the diagnosis of Rokitansky-Küster-Hauser<br>syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 119, 571-572.                                               | VII.2                       |
| CHAMPEAU M. et GAUTHE M. (1963): Néo-vagin par plastie<br>sigmoïdienne. Étude critique à propos d'une observation.<br>Presse méd. 71, 411-413.                                                                                 | V.3.4.1<br>V.3.4.3          |
| CHANG R.J. and ABRAHAM G.E. (1975): Peripheral steroid levels<br>in a patient with congenital absence of the uterus. Obstet<br>Gynecol. 46, 320-322.                                                                           | IX.1                        |
| CHARLEWOOD G.P. (1949): A false vagina formed by coitus. J.<br>Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 56, 268-269.                                                                                                                         | V.3.1                       |
| CHAWLA S., BERY K. and INDRA K.J. (1966): Abnormalities of<br>urinary tract and skeleton associated with congenital<br>absence of vagina. Brit. med. J. 2, 1398-1400.                                                          | III.1<br>III.2              |
| COLLINS D.C. (1932): Congenital unilateral renal agenesis. Ann.<br>Surg. 95, 715-726.                                                                                                                                          | III.1                       |

|                                                                                                                                                                                                                                            |                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| CONVERSE J.M., COCCARO P.J., BECKER M. and WOOD-SMITH D.<br>(1973): On hemifacial microsomia. The first and second<br>branchial arch syndrome. <i>Plast. reconstr. Surg.</i> 51, 268-279.                                                  | III.3                                |
| CONWAY H. and STARK R.B. (1968): Construction and recon-<br>struction of the vagina. <i>Surg. Gynec. Obstet.</i> 97, 573-578.                                                                                                              | VI.2                                 |
| COUNSELLER V.S. (1938): Congenital absence and traumatic<br>obliteration of the vagina and its treatment with inlaying<br>Thiersch grafts. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 36, 632-638.                                                     | V.3.5.2                              |
| COUNSELLER V.S. (1948): Congenital absence of the vagina. <i>J.</i><br><i>Amer. med. Ass.</i> 136, 861-866.                                                                                                                                | I.4, III.1, V.3.1<br>V.3.5.2, VIII.1 |
| COUNSELLER V.S. (1957): Commentaar. Zie Barrows D.N. (1957)                                                                                                                                                                                | V.3.3                                |
| COUNSELLER V.S. and DAVIS C.E. (1968): Atresia of the vagina.<br><i>Obstet. Gynecol.</i> 32, 528-536.                                                                                                                                      | V.3.5.2                              |
| COUNSELLER V.S. and FLOR F.S. (1957): Congenital absence of the<br>vagina. Further results of treatment and a new technique.<br><i>S. Clin. North. Am.</i> 37, 1107-1118.                                                                  | V.3.5.2                              |
| COYOTUPA J., BUSTER J., PARLOW A.F. and DIGNAM W.J. (1973):<br>Normal cyclical patterns of serum gonadotropins and ovarian<br>steroids despite congenital absence of the uterus. <i>J. Clin.</i><br><i>Endocrinol. Metab.</i> 36, 395-396. | IX.1                                 |
| CRANE R. (1981): <i>Persoonlijke mededeling.</i> San Fransisco.                                                                                                                                                                            | IV.                                  |
| CREDE B. (1884): Heilung der Stenosis vaginae durch Einnähen<br>eines Hautlappens. <i>Arch. Gynäk.</i> 22, 229-232.                                                                                                                        | V.3.5.1                              |
| CREMERS C.W.R.J. (1976): <i>Hereditaire aspecten van vroeg kinder-</i><br><i>lijke doofheid.</i> Thesis. Nijmegen.                                                                                                                         | III.3                                |
| CRISP W.E., DAVIS C.E. and SNOW D.L. (1960): Preservation of<br>vaginal function following radical pelvic surgery. <i>Arch.</i><br><i>Surg.</i> 81, 632-637.                                                                               | VI.2                                 |
| CROSBY W.M. and HILL E.C. (1962): Embryology of the Müllerian<br>duct system. <i>Obstet. and Gynec.</i> 20, 507-515.                                                                                                                       | I.1                                  |
| CURTIS A.H. (1948): Commentaar. Zie Counsellor V.S. (1948).                                                                                                                                                                                | V.3.3                                |
| D'ALBERTON A., RESCHINI E., GIUSTINA G. and CROSIGNANI P.G.<br>(1973): Plasma gonadotropin and ovarian steroid levels in<br>uterovaginal atresia. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 117, 389-391.                                             | IX.1                                 |
| D'ALBERTON A. and SANTI F. (1972): Formation of a neovagina by<br>coitus. <i>Obstet. Gynecol.</i> 40, 763.                                                                                                                                 | V.3.1                                |

- DAME W.R., AUSTERMANN K.H., WAGNER H. und BELLER F.K. (1979): V.4  
Ein neuer funktionsgerechter Langzeitsobturator nach  
operativer Korrektur der Vaginalaplasie. Geburtsh. u.  
Frauenheilk. 39, 404-407.
- DANNREUTHER W.T. (1942): Partial congenital aplasia of the V.3.7  
vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 44, 1063-1073.
- DAVID A., CARMIL D., BAR-DAVID E. and SERR D.M. (1975): IV.  
Congenital absence of the vagina. Clinical and psychologic  
aspects. Obstet. Gynecol. 46, 407-409. X.2.3  
X.2.5
- DAVYDOV S.N. (1969): Colpopoiesis using peritoneum of the V.3.6  
Douglas pouch. Akuš. i. Ginek. 45 (12), 55-57.
- DAVYDOV S.N. (1977): Experience in the field of peritoneal V.3.6  
colpopoiesis. In: Gynecology and Obstetrics. Proceedings of  
the VIII World Congress of Gynecology and Obstetrics, Mexico  
City, October 17-22, 1976. Ed.: Castelazo - Ayala L. and  
MacGregor C. Amsterdam, Oxford, Excerpta Medica. pp.  
349-353. VIII.1
- DAVYDOV S.N. (1980): Twelve years experience of colpopoiesis V.3.6  
with the help of the peritoneum. In: Gynecology and  
Obstetrics. Proceedings of the IX World Congress of  
Gynecology and Obstetrics, Tokyo, October 25-31, 1979. Ed.:  
Sakomoto S., Tojo S. and Nakayama T. Amsterdam, Oxford,  
Princeton, Excerpta Medica. pp. 793-796.
- DAVYDOV S.N. (1980): 12 Jahre Erfahrung mit der Kolpopoesis V.3.6  
unter Verwendung von Peritonäum. Gynäkologe 13, 120-121.
- DAVYDOV S.N. and ZHVITIASHVILI O.D. (1974): Formation of vagina V.1  
(colpopoiesis) from peritoneum of Douglas pouch. Acta.  
Chir. Plast. 16, 35-41. V.3.6
- DAY T.G. and STANHOPE R. (1977): Vulvovaginoplasty in V.3.2  
gynecologic oncology. Obstet. Gynecol. 50, 361-364. VI.2
- DEEN D.C. (1969): Vaginal reconstruction with silicone foam V.4  
molds. Am. J. Obstet. Gynecol. 103, 930-934.
- DELGADO G. (1978): Plastic procedures in cancer of the lower VI.2  
genital tract. Am. J. Obstet. Gynecol. 131: 755-777.
- DENCKS (1932): Commentaar. Zie Landois F. (1932) V.2
- DEUTSCH S., OSSOWSKI R. and BENJAMIN I. (1981): Comparison IX.2  
between degree of systemic absorption of vaginally and  
orally administered estrogens at different dose levels in  
postmenopausal women. Am. J. Obstet. Gynecol. 139, 967-968.

|                                                                                                                                                                                                                                                   |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| DEWHURST C.J. (1971): The XY female. Am. J. Obstet. Gynecol. 109, 675-688.                                                                                                                                                                        | II.3.3           |
| DIERKS K. (1927): Der normale mensuelle Zyklus der menschlichen Vaginalschleimhaut. Arch. Gynäk. 130, 46-69.                                                                                                                                      | VIII.1           |
| DIJK J.G. VAN (1979): Aplasia vaginae et uteri. Wie maakt de vagina. Ned. T. Geneesk. 123, 1854.                                                                                                                                                  | V.3.1            |
| DÖDERLEIN A. (1921): Bildung einer künstlichen Vagina. In: Operative Gynäkologie. Leipzig, Verlag von Georg Thieme. pp. 755-779.                                                                                                                  | V.3.4.2<br>V.3.6 |
| DOKUMOV S.I., SPASOV S.A. and GENKOVA P.I. (1972): Rokitansky-Küster-Hauser syndrome associated with a very rare XO/XX/XXX/XXXX/XXXXX chromosomal mosaicism. Int. J. Gynecol. Obstet. 10, 250-255.                                                | IV.              |
| DONAHOE P.K. and HENDREN W.H. (1976): Evaluation of the newborn with ambiguous genitalia. Ped. Clin. N. Am. 23, 361-370.                                                                                                                          | I.3              |
| DÖRDELMANN P. und WÖLKER H. (1968): Die Funktion der Ovarien nach Uterusexstirpation. Münch. med. Wschr. 110, 2061-2067.                                                                                                                          | IX.1             |
| DOUGLAS B., CONWAY H., STARK R.B., JOSLIN D. and NIETO-CANO G. (1954): The fate of homologous and heterologous chorionic transplants as observed by the transparent tissue chamber technique in the mouse. Plast. reconstr. Surg. 13, 125-129.    | XI.3             |
| DREWS U. (1976): Die Entwicklung der Sexualorgane: Von der genetischen Information zur morphologischen Differenzierung. Gynäkologie 9, 3-15.                                                                                                      | I.3              |
| DUCKLER L. (1972): Squamous cell carcinoma developing in an artificial vagina. Obstet. Gynecol. 40, 35-38.                                                                                                                                        | VI.1             |
| DUPUYTREN G. (1817): Volgens Judin S. (1927).                                                                                                                                                                                                     | V.3.3            |
| EHRHARDT A.A. (1979): Psychosexual adjustment in adolescence in patients with congenital abnormalities of their sex organs. In: Genetic mechanisms of sexual development. Ed.: Vallet H.L. and Porter I.H. New York, Academic Press. pp. 473-483. | X.2.1<br>X.2.2   |
| EICHER W. (1976): Geschlechtsidentität und psychosoziale Aspekte bei fehlerhafter Geschlechtsentwicklung. Gynäkologie. 9, 39-46.                                                                                                                  | X.2.3            |
| EL TANNIR A.D. (1968): A new operation for the relief of vaginal agenesis. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 75, 1069-1071.                                                                                                                         | V.3.5.1          |
| EMGE L.A. (1940): Commentaar. Zie Falls F.H. (1940).                                                                                                                                                                                              | IX.2             |

|                                                                                                                                                                                                                                                    |                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| ENGLUND D.E. and JOHANSSON E.D.B. (1978): Plasma levels of oestrone, oestradiol and gonadotrophins in postmenopausal women after oral and vaginal administration of conjugated equine oestrogens (premarin). Brit. J. Obstet. Gynaec. 85, 957-964. | IX.2                             |
| ESSER J.F. (1917): The epidermic inlay: new ways for surgical plastic by using dentical technic. Ann. Surg. 65, 307-315.                                                                                                                           | V.3.5.2                          |
| EVANS S.K. (1977): Supportive care in plastic surgery for congenital absence of vagina. A case presentation. J.O.G.N. Nursing July/August, 31-34.                                                                                                  | X.2.2                            |
| EVANS T.N. (1967): The artificial vagina. Am.J. Obstet. Gynecol. 99, 944-951.                                                                                                                                                                      | II.2,III.1,V.4<br>V.3.5.2,VIII.1 |
| EVANS T.N. (1978): Plastic surgery of the vagina. In: The human vagina. Ed.: Hafez E.S.E. and Evans T.N. Amsterdam, New York, Oxford, North-Holland Publishing Company. pp. 333-344.                                                               | V.3.1<br>V.3.5.2<br>VIII.1       |
| EVANS T.N., POLAND M.L., and BOVING R.L. (1981): Vaginal malformations. Am. J. Obstet. Gynecol. 141, 910-920                                                                                                                                       | IV.<br>V.4                       |
| FALLS F.H. (1940): A simple method of making an artificial vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 40, 906-917.                                                                                                                                            | V.3.1.<br>V.3.5.1                |
| FANCIULLI S. (1978): Prime osservazioni sulla funzionalità di neovagine da omoinnesto di tessuto fetale. Minerva ginec. 30, 87-98.                                                                                                                 | V.3.7<br>VIII.1                  |
| FÁRA M., VESELÝ K. and KAFKA V. (1972): The reconstruction of vagina by thick skin graft. Acta. Chir. Plast. 14, 127-134.                                                                                                                          | III.1,V.3.5.2<br>V.4             |
| FARBER M. and MARCHANT D.J. (1975): Congenital absence of the uterine cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 121, 414-417.                                                                                                                                | V.2                              |
| FARBER M. and MARCHANT D.J. (1976): Reconstructive surgery for congenital atresia of the uterine cervix. Fertil. and Steril. 27, 1277-1282.                                                                                                        | V.2                              |
| FARBER M. and MITCHELL G.W. (1978): Surgery for congenital absence of the vagina. Obstet. Gynecol. 51, 364-366.                                                                                                                                    | III.1                            |
| FELDING C. (1965): Obstetric studies in women with congenital solitary kidneys. Acta obstet. gynec. scand. 44, 551-561.                                                                                                                            | III.1                            |
| FLYNN C.W. and DUCKETT J.W. (1936): Plastic operations for construction of an artificial vagina. Surg. Gynec. Obstet. 62, 753-756.                                                                                                                 | V.3.5.1                          |
| FORE S.R., HAMMOND C.B., PARKER R.T. and ANDERSON E.E. (1975): Urologic and genital anomalies in patients with congenital absence of the vagina. Obstet. Gynecol. 46, 410-416.                                                                     | III.1                            |



- FORSBERG J.-G. (1965): Origin of vaginal epithelium. *Obstet. Gynecol.* 25, 787-791. I.2.5
- FORSBERG J.-G. (1973): Cervicovaginal epithelium: Its origin and development. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115, 1025-1043. I.2.5
- FOUKAS M. (1957): Zur Frage der Agenesie des Müllerschen Ganges. *Zbl. Gynäk.* 79, 1636-1641. I.4
- FRANK R.T. (1938): The formation of an artificial vagina without operation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 35, 1053-1055. V.1  
V.3.1
- FRANK R.T. and GEIST S.H. (1927): The formation of an artificial vagina by a new plastic technic. *Am. J. Obstet Gynecol.* 14, 712-718. V.1  
V.3.5.1
- FRANKENBERG B. (1930): Künstliche Scheidenbildung aus dem S romanum. *Arch. Gynäk.* 140, 226-252. V.3.4.3
- FRASER I.S., BAIRD D.T., HOBSON B.M., MICHIE E.A. and HUNTER W. (1973): Cyclical ovarian function in women with congenital absence of the uterus and vagina. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 36, 634-637. IX.1
- FRIEDBERG V. (1974): Die Bildung einer künstlichen Vagina mittels Peritoneum. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 34, 719-723. V.3.6
- FROST J.K. (1967): Gynecologic and obstetric cytopathology. In: Novak's Textbook of Gynecologic and Obstetric Pathology. Ed.: Novak E.R. and Woodruff J.D. Philadelphia, London, W.B. Saunders Comp. pp. 575-671. VIII.1
- FUJIWARA Y. (1977): The modified Schubert-Nakayama method. In: Gynecology and Obstetrics. Proceedings of the VIII World Congress of Gynecology and Obstetrics, Mexico City, October 17-22, 1976. Ed.: Castelazo-Ayala L. and MacGregor C. Amsterdam, Oxford, Excerpta Medica. pp. 362-368. V.3.4.2
- FURUHJELM M., KARLGREN E. and CARLSTRÖM K. (1980): Intravaginal administration of conjugated estrogens in premenopausal and postmenopausal women. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 17, 335-339. IX.2  
IX.4
- GAGNAIRE J.-C. et ROCHET Y. (1974): Étude anatomo-clinique des absences congénitales du vagin. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 8, 415-430. V.2
- GARCIA J. and JONES H.W. jr. (1977): The split thickness graft technic for vaginal agenesis. *Obstet. Gynecol.* 49, 328-332. III.1  
V.3.5.2
- GARDNER W.U. (1959): Sensitivity of the vagina to estrogen: Genetic and transmitted differences. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 83, 145-159. IX.2

- GEARY W.L. and WEED J.C. (1973): Congenital atresia of the uterine cervix. *Obstet. Gynecol.* 42, 213-217. V.2
- GEELLEN J.M. VAN, DOESBURG W.H., THOMAS C.M.G. and MARTIN C.B. (1981): Urodynamic studies in the normal menstrual cycle: the relationship between hormonal changes during the menstrual cycle and the urethral pressure profile. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 141, 384-392. VIII.2  
IX.3
- GERSONY I. (1905): Eine Operation bei angeborenem Defekte der Scheide mit Demonstration der Pat. *Zbl. Gynäk.* 29, 18-19. V.3.4.2
- GIBBINS J.R. (1968): Migration of stratified squamous epithelium in vivo. *Amer. J. Path.* 53, 929-951. XI.1
- GIGOVSKI E.E. (1955): Einschenkelige künstliche Sigmascheide. *Akuš. i. Ginek.* 31 (5), 48-51. V.3.4.3
- GIGOVSKI E.E. (1968): Scheidenbildung mit Hilfe endständiger Transplantation des mittleren Abschnittes des S-förmigen Dickdarms (zur Frage der Priorität). *Zbl. Gynäk.* 90, 1684-1687. III.1  
V.3.4.3
- GLIMM G. (1965): Uterus pseudo-unicornis rudimentarius solidus, Aplasie der Vagina und künstliche Scheidenbildung. *Zbl. Gynäk.* 78, 1765-1768. V.3.7
- GLOWINSKI M. (1937): Künstliche Scheide mit Hilfe des Peritoneums der "Excavatio vesico-rectalis". *Zbl. Gynäk.* 42, 2440-2442. V.3.6
- GOLDITCH I.M. (1968): A modified mold in vaginal aplasia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 101, 1135-1136. V.4
- GOLDWYN R.M. (1977): History of attempts to form a vagina. *Plast. reconstr. Surg.* 59, 319-329. V.1
- GRAD H. (1932): The technique of formation of an artificial vagina. *Surg. Gynec. Obstet.* 54, 200-206. V.3.5.1
- GRAVES W. (1921): Multiple postperitoneal cystomata. Artificial vagina. *Menstruatio praecox. Radium in the treatment of cervical cancer. Radium in the treatment of menorrhagia of the young. Surg. Chir. N. Am.* 1, 607-625. V.1  
V.3.5.1
- GRAY S.W., ROMAINE C.B. and SKANDALAKIS J.E. (1964): Congenital fusion of the cervical vertebrae. *Surg. Gynec. Obstet.* 118, 373-385. III.2
- GRIFFIN J.E., EDWARDS C., MADDEN J.D., HARROD M.J. and WILSON J.D. (1976): Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Ann. intern. Med.* 85, 224-236. III.2  
III.3

- GROVER S., SOLANKI B.R. and BANERJEE M. (1970): A clinico-pathologic study of Müllerian duct aplasia with special reference to cytogenetic studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 107, 133-138. IV.
- GRUENWALD P. (1941): The relation of the growing Müllerian duct to the Wolffian duct and its importance for the genesis of malformations. *Anat. Record.* 81, 1-19. I.2.2  
III.1  
VII.3.1
- GRUMBACH M.M. (1979): Male pseudohermaphroditism. In: Genetic mechanisms of sexual development. Ed.: Vallet H.L. and Porter I.H. New York, San Francisco, London, Academic Press. pp. 55-57. II.3.3
- GYÖRY G., KUN M. und LÁSZLÓ J. (1971): Oestrogenwirkung auf das Epithel der aus Dickdarm gebildeten künstlichen Scheide. *Arch. Gynäk.* 211, 318-320. VIII.1
- HÄBERLIN (1907): Operation bei völligem Mangel der Scheide. Vorschlag einer neuen Operationsmethode. *Zbl. Gynäk.* 31, 263-266. V.3.4.1
- HART DE RUYTER Th. en ZIJL L.B.M. VAN DER (1976): Puberteit en adolescentie. In: De seksuele ontwikkeling van kind tot volwassene. Deel I. Ed.: Hart de Ruyter Th. en Zijl L.B.M. van der. Leiden, Stafleu. pp. 190-235. X.2.1
- HASPELS A.A. (1980): Mededeling op de 476<sup>e</sup> vergadering van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie te Nijmegen. V.3.2
- HAUSER G.A., KELLER M., KOLLER Th. und WENNER R. (1961): Das Rokitansky-Küster-Syndrom. *Gynaecologia (Basel)* 151, 111-112. II.3.1
- HAUSER G.A. und SCHREINER W.E. (1961): Das Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. *Schweiz. med. Wschr.* 91, 381-384. II.3.1
- HECKER B.R. and MCGUIRE L.S. (1977): Psychosocial function in women treated for vaginal agenesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 129, 543-547. X.2.2  
X.2.3  
X.2.5
- HEIDENREICH W., LANGER D. und SCHILDMANN I. (1976): Psycho-soziale Probleme bei jugendlichen Patientinnen mit Vaginalaplasie. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 36, 705-709. X.2.3
- HEIDENREICH W., PFEIFFER R.A., KUMBANI H.K., SCHOLZ W. und ZEUNER W. (1977): Diskordante eineiige Zwillinge mit Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 37, 221-223. IV.

- HELBING W. (1963): Zur Klinik und operativen Behandlung der  
Aplasia vaginae. Zbl. Gynäk. 85, 1173-1180. X.2.3  
X.2.4
- HEPPNER (1872): Zie Flynn C.W. en Duckett J.W. (1936). V.3.5.1
- HIERSCHE H.-D. (1977): Gynäkologische Fehl- und Missbildungen.  
Intersexualität. In: Praxis der Gynäkologie im Kindes- und  
Jugendalter. Ed.: Huber A. und Hiersche H.-D. Stuttgart,  
Georg Thieme Verlag. pp. 50-72. II.3.2
- HILSON D. (1957): Malformation of ears as sign of malformation  
of genitourinary tract. Brit. med. J. 2, 785-789. III.3
- HOFFMAN W.S. (1937): A rapid photoelectric method for the  
determination of glucose in blood and urine. J. biol. Chem.  
120, 51-55. VII.3.3
- HOLMES W.R. and WILLIAMS G.A. (1940): The formation of an  
artificial vagina without operation by the Frank method.  
Am. J. Obstet. Gynecol. 39, 145-146. V.3.1
- HOLZMANN K. (1973): Genetische und endokrinbedingte Störungen  
bei weiblichen Neugeborenen und Jugendlichen. Gynäkologe. 6,  
14-29. II.3.2
- HUESTON J.T. and McDONALD I.A. (1973): Congenital absence of  
the vagina. In: Plastic and reconstructive surgery of the  
genital area. Ed.: Horton C.E. Boston, Little, Brown and  
Company. pp.407-423. I.3  
II.3.3
- HUNT T.K. and WINKLE W. VAN jr. (1979): Normal repair. In:  
Fundamentals of wound management. Ed.: Hunt T.K. and Dunphy  
J.E. New York, Appleton-Century-Crofts. pp. 2-67. XI.1
- HUNTER R.H. (1930): Observations on the development of the  
human female genital tract. Contr. Embryol. Carneg. Instn.  
22, 91-108. I.2.1
- IJZERMAN A. (1961): Aplasia vaginae. Ned. T. Verlosk. 61, 142-  
157. I.1  
III.1
- INGRAM J.M. (1981): The bicycle seat stool in the treatment of  
vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. Am. J.  
Obstet. Gynecol. 140, 867-873. V.3.1
- ISLAMI A.H. (1959): Transplantation of peritoneum. In:  
Transplantation of tissues. Volume II. Ed.: Peer L.A.  
Baltimore, Williams and Wilkins. pp. 543-574. XI.1
- JACKSON G.W. (1959): Primary carcinoma of an artificial vagina. VI.1  
Obstet. Gynecol. 14, 534-536.

- JACKSON I. (1965): The artificial vagina. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 73, 336-341. III.1,V.3.1  
V.3.5.2,V.4
- JACOBS P.A., HARNDEN D.G., BUCKTON K.E., COURT BROWN W.M., KING M.J., McBRIDE J.A., MacGREGOR T.N. and MacLEAN N. (1961): II.3.1  
Cytogenetic studies in primary amenorrhoea. Lancet 1, 1183-1188.
- JAMES J. en HATTUM A.H. VAN (1981): Epitheel en wondgenezing. XI.1  
In: Het medisch jaar 1981. Ed.: Gerlings P.G., Es J.C. van, Joossens J.V. en Mandema E. Utrecht, Bohn, Scheltema en Holkema pp. 23-42.
- JEWETT C. (1904): Zie Turunen A. (1957). V.3.5.1
- JONES H.W.jr. and ANDREWS M.C. (1981): Surgery for congenital V.3.5.2  
anomalies of the uterus and vagina and for infertility. In: V.5  
Gynecologic Surgery. Errors, safeguards, salvage. Ed.: VII.2  
Ridley J.H. Baltimore, London, Williams and Wilkins. pp.253-262.
- JONES H.W.jr. and BARAMKI T.A. (1978): Congenital anomalies. V.3.5.2  
In: Advances in Obstetrics and Gynecology. Ed.: Caplan R.M. and Sweeney W.J. Baltimore, Williams and Wilkins. pp. 325-352.
- JONES H.W.jr. and MERMUT S. (1972): Familial occurrence of IV.  
congenital absence of the vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 114, 1100-1101.
- JONG F.I.C.R.S. DE (1980): Hepatopordoduodenostomy. Thesis, XI.1  
Nijmegen.
- JOSSO N., PICARD J.-Y. and TRAN D. (1977): The Antimüllerian I.3  
hormone. Recent Progr. Hormone Res. 33, 117-167.
- JOST A. (1970): Hormonal factors in the sex differentiation of I.3  
the mammalian fetus. Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. (B.) 259, 119-130.
- JOST A. (1980): Comparative aspects of sexual differentiation. I.3  
In: Gynecology and Obstetrics. Proceedings of the IX World Congress of Gynecology and Obstetrics, Tokyo, October 25-31, 1979. Ed.: Sakamoto S., Tojo S. and Nakayama T. Amsterdam, Oxford, Princeton, Excerpta Medica. pp. 10-19.
- JOST A. et BERGERARD Y. (1949): Culture in vitro d'ébauches du I.3  
tractus genital du foetus de Rat. C. R. Soc.Biol. (Paris). 143, 608-609.
- JOST A. et BOZIC B. (1951): Données sur la différenciation des I.3  
conduits génitaux de Rat étudiée in vitro. C. R. Biol. (Paris). 145, 647-650.

|                                                                                                                                                                                                                                            |                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| JUDIN S. (1927): The Baldwin operation for the formation of an artificial vagina. Surg. Gynec. Obstet. 44, 530-539.                                                                                                                        | V.3.4.1<br>V.3.4.2           |
| KANTER A.E. (1935): Congenital absence of the vagina. Amer. J. Surg. 30, 314-316.                                                                                                                                                          | V.4<br>VIII.1                |
| KAPLAN E.H. (1968): Congenital absence of the vagina. Psychiatric aspects of diagnosis and management. N.Y. St. J. Med. 68, 1937-1941.                                                                                                     | X.2.2<br>X.2.3<br>X.2.6      |
| KAPLAN E.H. (1970): Congenital absence of the vagina. Psychoanal. Q 39, 52-70.                                                                                                                                                             | X.2.1,X.2.2<br>X.2.5         |
| KARAM K.S., SALTI I. and HAJJ S.N. (1977): Congenital absence of the uterus. Clinocopathologic and endocrine findings. Obstet. Gynecol. 50, 531-535.                                                                                       | IX.1                         |
| KEIRSE M. (1980): Psychosociale benadering van de heelkundige patiënt. Ned. T. Geneesk. 124, 113-117.                                                                                                                                      | X.2.3                        |
| KELLY H.A. (1918): Absence of the vagina. In: Operative Gynecology. Ed.: Kelly H.A. New York, London, D. Appleton and Company. pp. 204-207.                                                                                                | V.2                          |
| KEMPERMANN C.TH. (1931): Beitrag zur Frage der Genese der menschlichen Vagina. Morph. Jahrb. 66, 485-531.                                                                                                                                  | I.2.5<br>I.3                 |
| KEMPERMANN C.TH. (1935): Beiträge zur Entwicklung des Genitaltrakts der Säuger III. Gegenbaur's Jahrb. 75, 151-179.                                                                                                                        | I.2.4<br>I.4                 |
| KIRCHHOFF H. (1974): Vaginal-Aplasie. Fortschr. Med. 92, 495-501.                                                                                                                                                                          | II.3.3                       |
| KIRSCHNER M. und WAGNER G.A. (1930): Ein neues Verfahren der künstlichen Scheidenbildung. Zbl. Gynäk. 54, 2690-2696.                                                                                                                       | V.1<br>V.3.5.2               |
| KLIPPEL M. et FEIL A. (1912): Un cas d'absence des vertébrés cervicales. Nouv. Icon. Salpêtr. 25, 223-250.                                                                                                                                 | III.2                        |
| KNAPSTEIN P. und FRIEDBERG V. (1981): Plastische Eingriffe an Vulva und Vagina. Gynäkologe. 14, 42-48.                                                                                                                                     | V.3.6                        |
| KOENS L. (1963): Aplasia et atresia vaginae. Thesis. Utrecht.                                                                                                                                                                              | III.1,V.3.5.2<br>V.5, VIII.1 |
| KOFF A.K. (1933): Development of the vagina in the human fetus. Contr. Embryol. Carneg. Instn. 140, 59-90.                                                                                                                                 | I.2.3                        |
| KOLSTAD P. and STAFL A. (1977): Diagnostic criteria. In: Atlas of colposcopy. Oslo, London/Baltimore, Universitetsforlaget/University Park Press. pp. 23-27.                                                                               | XI.3                         |
| KORDS H. (1976): Rokitsansky-Küster-Syndrom (Vaginalaplasie, rudimentärer Uterus) kombiniert mit Nierenaplasie, Phokomelie und multiplen Skelettfehlbildungen in Sinne eines Klippel-Feil-Syndroms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 36, 672-677. | III.2                        |

- KRAATZ H. (1952): Zur künstlichen Scheidenbildung. Zbl. Gynäk. 74, 474-476. V.3.4.2
- KRÄUBIG H. (1966): Künstliche Scheidenbildung. Med. Klin. 61, 1508-1511. V.3.3
- KRAWCZYK W.S. (1971): A pattern of epidermal cell migration during wound healing. J. Cell Biol. 49, 247-263. XI.1
- KRENAR J. (1972): Behandlung der congenitalen Scheidenaplasie. In: Plastische Chirurgie in der Gynäkologie. Stuttgart, Schattauer Verlag, pp. 141-165. V.3.4  
V.4
- KSIDO M.I. (1933): zie Rothman D. (1972). V.3.6
- KUCERA H. und MICHALICA W. (1977): Primäres Plattenepithelkarzinom in einer künstlich gebildeten Scheide. Zbl. Gynäk. 99, 300-302. VI.1
- KUN M. (1975): Methods of colpopoiesis. In: Colpopoiesis from the colon. Budapest, Akadémiai Kiadó pp. 38-72. V.3.4.1/2/3
- KUN M. (1975): Colpopoiesis according to our own method. In: colpopoiesis from the colon. Budapest, Akadémiai Kiadó, pp. 80-107. V.1  
V.3.4.3
- KUN M. (1975): Analysis of our cases. In: Colpopoiesis from the colon. Budapest, Akadémiai Kiadó. pp. 146-155. III.1
- KUNZ J. und SCHREINER W.E. (1978): Die operative Behandlung der kongenitalen Vaginalaplasie (Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom). Gynäk. Rdsch. 18, 94-95. V.3.5.2  
VIII.1
- KÜSTER H. (1910): Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. Z. Geburtsh. Gynäk. 67, 692-718. II.3.1
- LANDOIS F. (1932): Über künstliche Scheidenbildung, speziell nach dem E. Ruge'schen Verfahren. Zbl. Chir. 59, 1997-1999. V.3.4.3
- LANG N. (1976): Die operative Therapie der Fehlbildungen des äusseren Genitales und der Vagina zur Herstellung eines weiblichen Genitales. Gynäkologe. 9, 76-82. V.3.6
- LANG N. (1980): Operationen zur Wiederherstellung der Funktion bei angeborenem oder erworbenem Verschluss oder Stenose der Vagina. Gynäkologe 13, 123-129. V.3.1, V.3.5.2  
V.3.6, V.4  
VIII.1
- LANG N., NEEF J. und BLÖMER A. (1973): Die operative Behandlung der Aplasia vaginae mit Hilfe des Maschentransplantats. Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 560-563. V.3.5.2  
V.4
- LANGMAN J. (1967): Gehoor- en evenwichtsorganen. In: Inleiding tot de embryologie. Amsterdam, Utrecht, A. Oosthoek's Uitgeversmaatschappij N.V. pp. 267-274. III.3

- LANZ (1908): Die Transplantation betreffend. Zbl. Chir. 35, 3-4. V.3.5.2
- LANZ (1912): Transplantation von Peritoneum. Zbl. Chir. 39, 994. XI.1
- LAVAND'HOMME P. (1938): Complication tardive apparue au niveau d'un vagin artificiel. Brux.-méd. 1, 14-15. VI.1
- LEDUC B., CAMPENHOUT J. VAN and SIMARD R. (1968): Congenital absence of the vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 100, 512-520. III.2  
IV.
- LENZ W. (1960): Genetisch bedingte Störungen der embryonalen Geschlechtsdifferenzierung. Dtsch. med. Wschr. 85, 268-274. II.3.2
- LINDSAY W.K. (1974): Deformities associated with microtia. In: Symposium on reconstruction of the auricle. Ed.: Tanzer R.C. and Edgerton M.T. Saint Louis, The C.V. Mosby Company. pp. 13-22. III.3
- LIPPMANN R. VON (1939): Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der menschlichen Vagina und des Hymen. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 110, 264-300. I.2.1
- LISCHKE J.H., CURTIS C.H. and LAMB E.J. (1973): Discordance of vaginal agenesis in monozygotic twins. Obstet. Gynecol. 41, 920-924. IV.
- LONGENECKER C.G., RYAN R.F. and VINCENT R.W. (1965): Malformations of the ear as a clue to urogenital anomalies. Plast. reconstr. Surg. 35, 303-309. III.3
- LOUROS N. (1953): Eine wichtige Modifikation des perinealen Verfahrens bei der Herstellung einer künstlichen Scheide. Zbl. Gynäk. 75, 431-432. V.3.5.2
- LUISI M. (1978): Creazione di neovagina con innesto di tessuti fetali. Minerva ginec. 30, 299-316. V.3.7  
VIII.1
- MACK T.M., PIKE M.C., HENDERSON B.E., PFEFFER R.I., GERKINS V.R., ARTHUR M. and BROWN S.E. (1976): Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. New. Engl.J. Med. 294, 1262-1267. IX.2
- MACKENRODT A. (1896): Über den künstlichen Ersatz der Scheide. Zbl. Gynäk. 20, 546-550. V.1  
V.3.7
- MacRAE D.J. and MOHAMEDALLY S.M. (1969): Ovarian function in congenital absence of the uterus. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 76, 1114-1116. IX.1



|                                                                                                                                                                            |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| MAGRINA J.F. and MASTERSON B.J. (1981): Vaginal reconstruction in gynecological oncology: a review of techniques. Obstet. gynec. Surv. 36, 1-10.                           | V.3.2<br>VI.2               |
| MARSHALL F.F. and BEISEL D.S. (1978): The association of uterine and renal anomalies. Obstet. and Gynec. 51, 559-562.                                                      | III.1                       |
| MARTIN P.L., YEN S.S.C., BURNIER A.M. and HERMANN H. (1979): Systemic absorption and sustained effects of vaginal estrogen creams. J. Amer. med. Ass. 242, 2699-2700.      | IX.2                        |
| MASSON J.C. (1932): Congenital absence of the vagina and its treatment. Am. J. Obstet. Gynecol. 24, 583-591.                                                               | V.3.1<br>V.3.4.1/2          |
| MASTERS W.H. and JOHNSON V.E. (1961): The artificial vagina: anatomic, physiologic, psychosexual function. West. J. Surg. Obstet. Gynecol. 69, 192-212.                    | VIII.1                      |
| MATEJKA M. (1959): Die Morphogenese der menschlichen Vagina und ihre Gesetzmässigkeiten. Anat. Anz. 106, 20-37.                                                            | I.2.4                       |
| MATTON G. (1980): Psychological aspects of congenital malformations. In: The Jonxis Lectures. Vol. 4. Ed.: Beks J.W.F. and Lammers W. Amsterdam, Excerpta Medica pp. 5-17. | X.2.1<br>X.2.2<br>X.2.3     |
| MATTON G. (1980): Reconstruction of the vagina. In: The Jonxis Lectures. Vol. 4. Ed.: Beks J.W.F. and Lammers W. Amsterdam, Excerpta Medica pp. 303-326.                   | V.3.1<br>V.3.5.2<br>V.4     |
| MAYER A. (1956): Sexualpsychologische Bedenken gegen die operative Korrektur von genitalen Bildungsstörungen. Zbl. Gynäk. 78, 1889-1892.                                   | X.2.4                       |
| MAYER C.A.J. (1829): Ueber Verdoppelungen des Uterus und ihre Arten, nebst Bemerkungen über Hasenscharte und Wolfsrachen. J.Chir. Augen. 13, 525-564.                      | II.3.1                      |
| McINDOE A.H. (1950): The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina. Brit. J. Plast. Surg. 2, 254-267.                                      | I.4<br>V.3.1<br>V.3.5.2     |
| McINDOE A.H. (1959): Discussion on treatment of congenital absence of vagina with emphasis on long-term results. Proc. roy. Soc. Med. 52, 952.                             | V.3.5.2                     |
| McINDOE A.H. and BANISTER J.B. (1938): An operation for the cure of congenital absence of the vagina. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 45, 490-494.                           | V.1,V.3.4<br>V.3.5.2<br>V.4 |
| MEIGS J.V. (1938): Commentaar. Zie Dannreuther W.T. (1938): The Frank-Geist operation for congenital absence of vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 35, 452-466.               | V.3.3                       |

- MEYER R. (1934): Zur Frage der Entwicklung der menschlichen Vagina. Teil I. Von der Bildung des distalen Endes der Müllerschen Vagina bis zum beginnenden Ersatz des Müllerschen Epithels durch Sinusepithel. Arch. Gynäk. 158, 735-738. I.2.4
- MEYER R. (1937): Zusammenfassende Bemerkungen über die Entwicklung des distalen Endes der Vagina und des Hymens beim Menschen; ein Beitrag zur konstitutionellen Embryologie. Zbl. Gynäk. 61, 2846-2865. I.2.4
- MIJSBERG W.A. (1924): Über die Entwicklung der Vagina, des Hymen und des Sinus urogenitalis beim Menschen. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 74, 684-760. I.2.2
- MILLER N.F. and STOUT W. (1957): Congenital absence of the vagina. Obstet. Gynecol. 9, 48-54. III.1  
V.4
- MILLER N.F., WILLSON J.R. and COLLINS J. (1945): The surgical correction of congenital aplasia of the vagina. An evaluation of operative procedures, end result, and functional activity of the transplanted epithelium. Am. J. Obstet. Gynecol. 50, 735-747. VIII.1
- MÖNCKEBERG A. (1949): Die Bildung einer künstlichen Scheide unter Anwendung von Vernix caseosa. Zbl. Gynäk. 71, 78-80. V.1  
V.3.7
- MONROE J. (1969): Zie commentaar op Deen D.C. (1969). V.4
- MOORHEAD P.S., NOWELL P.C., MELLMAN W.J., BATTIPS D.M. and HUNGERFORD D.A. (1960): Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp. Cell. Res. 20, 613-616. IV.
- MORACCI E. and BERLINGIERI D. (1973): Hormonal evaluation of vaginal smears from artificial vagina. Acta Cytol. 17, 131-134. VIII.1
- MORI M. (1909): Scheidenbildung unter Benutzung einer verlagerten Dünndarmschlinge bei Uterus rudimentarius cum Vagina rudimentaria. Zbl. Gynäk. 33, 172-174. V.1.  
V.3.4.1
- MORLEY G.W., LINDENAUER S.M. and YOUNGS D. (1973): Vaginal reconstruction following pelvic exenteration: Surgical and psychological considerations. Am. J. Obstet. Gynecol. 116, 996-1002. VI.2
- MÜLLER P. (1931): Ein neues Verfahren der künstlichen Scheidenbildung. Zu der gleichnamigen Mitteilung von M. Kirschner u. G.A. Wagner. Zbl. Gynäk. 1/17, 201-203. V.3.5.2

- MULLER P. (1973): Traitement de l'absence congénitale du vagin avec aplasie utérine par la colpoplastie péritonéale. Chirurgie. 99, 830-837. V.3.6
- MULLER P., MUSSET R., NETTER A., SOLAL R., VINOURED J.-C. et GILLET J.-Y. (1967): État du haut appareil urinaire chez les porteuses de malformations utérines. Presse méd. 75, 1331-1336. III.1
- NARIK G. und ROSCHITZ R. (1955): Die künstliche Scheide und ihre Biologie. Z. Geburtsh. Gynäk. 142, 167-176. V.3.1  
VIII.1
- NATION E.F. (1944): Renal agenesis. A study of thirty cases. Surg. Gynec. Obstet. 79, 175-181. III.1
- NEUMANN F. (1976): Endokrinologische Aspekte der Geschlechtsdifferenzierung. Gynäkologe. 9, 16-29. I.3
- NIEDERMEYER A. (1951): Zie Helbing W. (1963). X.2.4
- NIEKERK W.A. VAN. (1976): True hermaphroditism. An analytic review with a report of 3 new cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 126, 890-907. II.3.2
- NOBEL E. DE (1976): Glucosetolerantie en insulinesecretie, Thesis. Nijmegen. VII.3.3
- NOVAK F. (1980): Use of the colon in vaginal agenesis. In: Gynecology and Obstetrics. Proceedings of the IX World Congress of Gynecology and Obstetrics, Tokyo, October 25-31, 1979. Ed.: Sakamoto S., Tojo S. and Nakayama T. Amsterdam, Oxford, Princeton, Excerpta Medica. pp. 797-798. V.3.4.3  
VI.2
- NOVAK F. (1980): Die Verwendung von Kolon bei der chirurgischen Behandlung der Vaginalagenesie. Gynäkologe. 13, 122. V.3.4.3
- OBER K.G. und MEINRENKEN H. (1964): Die künstliche Bildung einer funktionsfähigen Vagina, sowie die Scheidenneubildung. In: Allgemeine und specielle chirurgische Operationslehre. Ed.: Guleke N. und Zenker R. Berlin, Göttingen, Heidelberg, New York, Springer-Verlag. pp. 507-522. V.3.4.3  
V.4  
V.5
- O'RAHILLY R. (1973): The embryology and anatomy of the uterus. In: The uterus. Ed.: Norris H.J., Hertig A.T. and Abell M.R. Baltimore, Williams and Wilkins. pp. 17-39. I.1.  
I.2.3

- O'RAHILLY R. and MUECKE E.C. (1972): The timing and sequence of events in the development of the human urinary system during the embryonic period proper. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* 138, 99-109. III.1
- ORTIZ-MONASTERIO F., SERRANO A., BARRERA G. and ARAICO J. (1972): Congenital absence of the vagina. Long-term follow-up in 21 patients treated with skin grafts. *Plast. reconstr. Surg.* 49, 165-170. III.1  
V.3.4  
V.3.5.2
- OTT D.O. (1897): Zie Davydov S.N. (1977). V.3.6
- OTT D.O. (1929): Zie Helbing W. (1963). X.2.4
- OWENS N. (1946): A suggested pyrex form for support of skin grafts in the construction of an artificial vagina. *Plast. reconstr. Surg.* 1, 883-888. V.4
- PAGE E.W. and OWSLEY J.Q. jr. (1969): Surgical correction of vaginal agenesis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 105, 774-785. III.1  
V.3.5.2,V.5
- PAPANICOLAOU N.A. (1972): Greffe du vagin de mère à fille. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 1, 469-478. V.1  
V.3.7
- PAPP Z., GARDÓ S., HERPAY G. and ÁRVAY A. (1970): Developmental anomalies of the Müllerian ducts. *Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh.* 1, 115-121. IV.
- PARK I.J., JONES H.W. jr., NAGER G.T., CHEN S.C.A. and HUSSELS I.E. (1971): A new syndrome in two unrelated females: Klippel-Feil deformity, conductive deafness and absent vagina. *Birth defects, O.A.S.* 7, 311-317. III.2  
III.3
- PEER L.A. (1955): Cell survival theory versus replacement theory. In: *Transplantation of tissues*. Ed.: Peer L.A. Baltimore, Williams and Wilkins. pp. 391-407. XI.1
- PETERSEN E. (1942): Création d'un vagin artificiel à l'aide des membranes ovulaires. *Acta obstet. gynec. Scand.* 21, 351-356. V.3.7
- PHELAN J.T., COUNSELLER V.S. and GREENE L.F. (1953): Deformities of the urinary tract with congenital absence of the vagina. *Surg. Gynec. Obstet.* 97, 1-3. III.1
- PHILLIPP E. (1957): Ein klinischer Beitrag zur Frage der Bildung und Entwicklung der menschlichen Vagina. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 17, 1079-1086. I.3  
I.4
- PIERCE G.W., KLABUNDE E.H., O'CONNOR G.B. and LONG A.H. (1956): Changes in skin flap of a constructed vagina due to environment. *Amer. J. Surg.* 92, 4-8. VIII.1

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| POLITZER G. (1952): Das Schicksal des Sinus urogenitalis beim Weibe. Z. mikr.-anat. Forsch. 59, 6-28.                                                                                                                                                                                                              | I.2.4                          |
| POLITZER G. (1955): Zur normalen un abnormen Entwicklung der menschlichen Scheide. Anat. Anz. 102, 271-278.                                                                                                                                                                                                        | I.2.4<br>I.4                   |
| POLYCRATIS G.S. (1957): A safer technique for vaginal construction by free skin graft. In: Tr. Internat. Soc. Plastic Surgeons I Congress 1955. Ed.: Skoog T. and Ivy R.H. Baltimore, Williams and Wilkins Comp. pp. 417-419.                                                                                      | V.3.5.2<br>V.4                 |
| POMMERENKE W.T. and BENJAMIN J.A. (1947): Coexistence of malformations of the genital and urinary tracts in women. New York J. Med. 47, 996-997.                                                                                                                                                                   | III.1                          |
| POPOV D.D. (1910): Zie Kun M. (1975).                                                                                                                                                                                                                                                                              | V.1,V.3.4.2                    |
| POTTER E.L. (1946): Bilateral renal agenesis. J. Pediat. 29, 68-76.                                                                                                                                                                                                                                                | III.1<br>III.3                 |
| POWERS H.H., VARLEY J.R. and MORRELL J.A. (1929): Preliminary note on the assay of the follicular hormone by vaginal administration. Endocrinology 13, 395-398.                                                                                                                                                    | IX.2                           |
| POZZI S. (1911): Création d'une cavité vaginale par la méthode autoplastique dans les cas d'absence congénitale. Rev. Gynéc. 17, 97-118.                                                                                                                                                                           | V.3.5.1<br>V.3.5.2             |
| PRADER A. und HARNACK G.-A. VON (1971): Schwierigkeiten der Geschlechtszuordnung bei der Geburt. Gynäkologe 4, 194-198.                                                                                                                                                                                            | II.3.2<br>II.3.3/4             |
| PRATT J.H. (1961): Sigmoidovaginostomy: a new method of obtaining satisfactory vaginal depth. Am. J. Obstet. Gynecol. 81, 535-545.                                                                                                                                                                                 | V.3.4.3<br>VI.2                |
| PRATT J.H. (1972): Vaginal atresia corrected by use of small and large bowel. Clin. Obstet. Gynecol. 15, 639-649.                                                                                                                                                                                                  | V.3.4.1<br>V.3.4.3             |
| PRATT J.H., FIELD C.S. and SYMMONDS R.E. (1977): Congenital absence of the vagina. In: Gynecology and Obstetrics. Proceedings of the VIII World Congress of Gynecology and Obstetrics, Mexico City, October 17-22, 1976. Ed.: Castelazo-Ayala L. and MacGregor C. Amsterdam, Oxford, Excerpta Medica. pp. 343-348. | III.1<br>V.3.5.2<br>V.4<br>V.5 |
| PRATT J.H. and SMITH G.R. (1966): Vaginal reconstruction with a sigmoid loop. Am. J. Obstet. Gynecol. 96, 31-40.                                                                                                                                                                                                   | V.3.4.3<br>VI.2                |
| RAAD H. DE (1936): Aplasie van de vagina, operatie volgens Kirschner-Wagner. Ned. T. Verlosk. 39, 269-271.                                                                                                                                                                                                         | V.3.5.2                        |
| RAAD H. DE (1938): Aplasia vaginae. Ned. T. Verlosk. 40, 153-158.                                                                                                                                                                                                                                                  | V.3.5.2                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| RAFALOVICH S. (1974): The relationship of parents after the birth of a child with a congenital defect. <i>Reconstr. Surg. Traumat.</i> 14, 154-156.                                                                                                                                                                                 | X.2.2                        |
| RAMMING K.P., PILCH Y.H., POWELL R.D. jr. and KETCHAM A.S. (1970): Primary carcinoma in an artificial vagina. <i>Am. J. Surg.</i> 120, 108-112.                                                                                                                                                                                     | VI.1                         |
| RAMSEY J. and BLIZNAK J. (1971): Klippel-Feil syndrome with renal agenesis and other anomalies. <i>Amer. J. Roentgenol.</i> 113, 460-463.                                                                                                                                                                                           | III.2                        |
| RATNAM S.S. und RAUFF M. (1980): Funktionserhaltende Operationen bei Vaginalatresie. <i>Gynäkologe</i> 13, 116-119.                                                                                                                                                                                                                 | V.3.3                        |
| REINDOLLAR R.H., BYRD J.R. and McDONOUGH P.G. (1981): Delayed sexual development: A study of 252 patients. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 140, 371-380.                                                                                                                                                                             | II.3.1<br>III.1<br>IV.,VII.2 |
| RENAER M.J. (1973): Diabetes mellitus. In: <i>De voortplanting van de mens</i> . Ed.: Kloosterman G.J. Bussum, Uitgeversmaatschappij Centen. pp. 575-581.                                                                                                                                                                           | VII.3.3                      |
| RICAUD-ROTHIOT L. (1977): Simultaneous treatment of malformations of the uterus and vagina. In: <i>Gynecology and Obstetrics. Proceedings of the VIII World Congress of Gynecology and Obstetrics, Mexico City, October 17-22, 1976</i> . Ed.: Castelazo-Ayala L. and MacGregor C. Amsterdam, Oxford, Excerpta Medica. pp. 354-361. | V.2                          |
| RIGG L.A., HERMANN H. and YEN S.S.C. (1978): Absorption of estrogens from vaginal creams. <i>New Engl. J. Med.</i> 298, 195-197.                                                                                                                                                                                                    | IX.2<br>IX.4                 |
| RIGG L.A., MILANES B., VILLANUEVA B. and YEN S.S.C. (1977): Efficacy of intravaginal and intranasal administration of micronized Estradiol-17 $\beta$ . <i>J. Clin. Endocrinol. Metab.</i> 45, 1261-1264.                                                                                                                           | IX.2<br>IX.4                 |
| RITCHIE R.N. (1929): Primary carcinoma of the vagina following a Baldwin reconstruction operation for congenital absence of the vagina. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 18, 794-799.                                                                                                                                                 | VI.1                         |
| RIVA H.L. and HARDING R.L. (1954): Vaginal reconstruction. <i>Obstet. Gynecol.</i> 4, 517-523.                                                                                                                                                                                                                                      | V.3.5.2,V.4<br>VI.2,VIII.1   |
| ROBERT H. (1955): Traitement chirurgical par la voie abdominale des grandes aplasies vaginales. <i>Bull. Féd. Gyn. Obst.</i> 7/2, 71-87.                                                                                                                                                                                            | V.1<br>V.3.6                 |
| ROBERT H. (1961): L'avenir des épithéliums transplantés dans la chirurgie de l'absence du vagin. <i>Gynéc. et Obstét.</i> 60, 249-258.                                                                                                                                                                                              | VIII.1                       |

- ROCHET Y., CHABERT L.M. et MOUSSELOU J. (1966): Le traitement de l'absence congénitale de vagin par la plastie sigmoïdienne (à propos de 3 cas). *Lyon Chir.* 62, 401-408. V.3.4.3
- ROCHET Y. et GAGNAIRE J.C. (1974): Les aplasies du vagin. Étude des différentes techniques chirurgicales et de leurs résultats. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 3, 223-245. V.3.3
- ROCHET Y., GIGNOUX M. et POLLOSSON E. (1964): Absence congénitale de vagin. Colpoplastie par résection rectale. Arrêt cardiaque. Réanimation. Guérison. *Lyon Chir.* 60, 276-282. V.3.4.3
- ROGERS B.O. (1974): Anatomy, embryology, and classification of auricular deformities. In: *Symposium on reconstruction of the auricle*. Ed.: Tanzer R.C. and Edgerton M.T. Saint Louis, The C.V. Mosby Company pp. 3-11. III.3
- ROKITANSKY C. (1838): Über die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. *Med. Jahrb. des Österreich. Staates* 26, 39-77. II.3.1
- ROTHMAN D. (1972): The use of peritoneum in the construction of a vagina. *Obstet. Gynecol.* 40, 835-838. V.3.6
- RUGE E. (1914): Ersatz der Vagina durch die Flexur mittels Laparotomie. *Dtsch. med. Wschr.* 40, 120-122. V.1,V.3.4.2  
V.3.4.3
- RUGE E. (1932): Ersatz der Vagina durch die Flexura sigmoidea. *Zbl. Chir.* 59, 1999. V.3.4.1/2/3
- RYAN K.J. and ENGEL L.L. (1953): The interconversion of estrone and estradiol by human tissue slices. *Endocrinology*. 52, 287-291. IX.2
- SALVATORE C.A. and LODOVICCI O. (1978): Vaginal agenesis: an analysis of ninety cases. *Acta obstet. gynec. Scand.* 57, 89-94. III.1  
V.3.2  
V.3.5.2
- SANTE TH. J. VAN (1951): Demonstratie van twee patiënten waar-bij een artificiële vagina werd gemaakt. *Ned. T. Verlosk.* 51, 246-247. V.3.3
- SARGIS H.T., WYLIE B., THOMAY W.S. and KALANI H. (1960): Construction of a functional vagina. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 79, 67-72. VIII.1
- SCHAUDE H. (1978): Normaler Vaginaausstrich bei Mädchen vom Neugeborenenalter bis zur Pubertät. *Pädiat. Prax.* 19, 425-431. VIII.1

|                                                                                                                                                                                                                                         |                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| SCHIFF I., TULCHINSKY D. and RYAN K.J. (1977): Vaginal absorption of estrone and 17 $\beta$ -estradiol. Fertil. and Steril. 28, 1063-1066.                                                                                              | IX.2                                 |
| SCHMID H.H. (1952): Scheidenbildung aus der Flexur. Zbl. Chir. 77, 2119-2123.                                                                                                                                                           | V.3.4.3                              |
| SCHMID H.H. (1956): In: Scheidenbildung aus dem S-förmigen Dickdarm. Jena, Gustav Fischer Verlag.                                                                                                                                       | V.3.4.3                              |
| SCHMID-TANNWALD I. und HAUSER G.A. (1973): Gegenüberstellung von testikulärer Feminisierung und Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. Geburtsh. u. Frauenheilk. 33, 194-198.                                                                 | II.3.3                               |
| SCHMID-TANNWALD I. und HAUSER G.A. (1977): Deutung der "atypischen" Formen des Mayer-Rokitansky-Küster-Syndroms. Geburtsh. u. Frauenheilk. 37, 386-392.                                                                                 | III.1                                |
| SCHNELL J.D. (1975): Cytology of the vagina. In: Cytology and microbiology of the vagina. Basel, S. Karger. pp. 7-29.                                                                                                                   | VIII.1                               |
| SCHONFELD W.A. (1964): Body-image disturbances in adolescents with inappropriate sexual development. Amer. J. Orthopsych. 34, 493-502.                                                                                                  | X.2.1<br>X.2.3                       |
| SCHUBERT G. (1911): Über Scheidenbildung bei angeborenem Vaginaldefekt. Zbl. Gynäk. 45, 1017-1022.                                                                                                                                      | V.1<br>V.3.4.2                       |
| SEIFERT B., WORASCHK H.-J. und SEIFERT B. (1974): Über die künstliche Scheidenbildung beim Mayer-Küster-Rokitansky-Syndrom. Zbl. Gynäk. 96, 1034-1039.                                                                                  | III.1<br>V.3.1<br>V.4                |
| SHANE J.M., WILSON E.A., SCHIFF I. and NAFTOLIN F. (1977): A preliminary report on gonadotropin responsivity in the Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenitally absent uterus) Am. J. Obstet. Gynecol. 127, 326-327.                | IX.1                                 |
| SHEARES B.H. (1960): Congenital atresia of the vagina: A new technique for tunnelling the space between bladder and rectum and construction of the new vagina by a modified Wharton technique. J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 67, 24-31. | I.4,V.3.3<br>V.4<br>VIII.1<br>VIII.3 |
| SIITERI P.K. and WILSON J.D. (1974): Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in human embryo. J. Clin. Endocrinol. Metab. 38, 113-125.                                                                 | I.3                                  |
| SIKKEL A. (1968): Behandeling van een patiënte met een aplasia vaginae volgens de methode Williams. Ned. T. Verlosk. 68, 486-491.                                                                                                       | V.3.2                                |
| SIMMONS C.A. (1959): Vaginoplasties at Chelsea Hospital for Women. Proc. roy. Soc. Med. 52, 953-954.                                                                                                                                    | V.3.5.2                              |



- SIMPSON J.L. and CHRISTAKOS A.C. (1969): Hereditary factors in obstetrics and gynecology. *Obstet. gynec. Surv.* 24, 580-601. IV.
- SINGH J.R., KESWANI N.H., NARULA R.K. and GREWAL M.S. (1973): Genetic etiology of congenital absence of vagina. 4th. Internat. Conf. Birth Defects. Vienna Sept. 1973, 173, 66. IV.
- SMOLKA H. (1962): Die Indikationsstellung zur Anlegung einer künstlichen Scheide bei Aplasia vaginae aus psychologischer und soziologischer Sicht. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 22, 1187-1190. X.2.3
- SNÉGUIREFF W.-F. (1892): Un cas d'établissement d'un vagin artificiel au moyen d'une nouvelle méthode opératoire. *Arch. Tocol. Gynaecol.* 19, 568-577. V.3.4.2
- SNOECK J., FANARD A. et ROCMANS M. (1948): Réactions biologiques naturelles et provoquées d'un vagin artificiel. *Gynéc. et Obstét.* 47, 863-867. VIII.1
- SOMMERS S.C. and MEISSNER W.A. (1957): Endocrine abnormalities accompanying human endometrial cancer. *Cancer.* 10, 516-521. IX.2
- SPASOV S.A., DOKUMOV S.I., DIANKOV L.A., BALKOV I.M. and SARKANYATZ A.M. (1976): Efficacy of pneumogynecography in the diagnosis of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Amer. J. Roentgenol.* 126, 413-415. VII.2
- SPECKEN J.L.H. (1948/1949): Aplasia vaginae. Operatie volgens Kirschner-Wagner met een nieuw soort prothese. *Ned. T. Verlosk.* 48, 192-197. IV.  
V.3.5.2
- SPEERT H. (1948): Local action of sex hormones. *Physiol. Rev.* 28, 23-50. IX.2
- STABLER F. (1966): Vaginal agenesis: operative technique and the shape of the mould. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* 73, 463-466. V.3.2  
V.3.5.2
- STAEMMLER H.-J. (1975): Gynäkologische Bemerkungen zum Problem der fehlenden Vagina. *Langenbecks Arch. Chir.* 339, 417-420. II.3.2  
II.3.3
- STEFFANOFF D.N. (1973): Late development of squamous cell carcinoma in a split-skin graft lining a vagina. *Plast. reconstr. Surg.* 51, 454-456. VI.1
- STOECKEL W. (1912): Über die Bildung einer künstlichen Vagina. *Zbl. Gynäk.* 1, 7-15. V.3.6
- STOECKEL W. (1919): Zur operativen Herstellung einer künstlichen Vagina. *Zbl. Gynäk.* 50, 1014-1015. V.3.6
- STOECKEL W. (1932): Zur Bildung einer künstlichen Scheide. *Mshr. Geburtsh. u. Frauenheilk.* 90, 23-33. V.3.5.2

- STOLLER R.J. (1964): Gender-role change in intersexed patients. X.2.1  
J. Amer. med. Ass. 188, 684-685.
- STOLTE J.B. (1958): Mesenterium commune met aangeboren nieraf- III.1  
wijking. Ned. T. Geneesk. 102, 73-76.
- STOLTE L.A.M. (1973): Fysiologie. In: De voortplanting van de VIII.1  
mens. Ed.: Kloosterman G.J. Bussum, Uitgeversmaatschappij  
Centen. pp. 22-43.
- STOOT J.E.G.M. (1978): Aangeboren afwijkingen van de uterus en VII.3.3  
gestoorde voortplanting. Thesis. Nijmegen.
- TANCER M.L., KATZ M. and VEZIDIANO N.P. (1979): Vaginal V.3.7  
epithelialization with human amnion. Obstet. Gynecol. 54,  
345-349.
- TANEJA P.P., HEERA D., GULATI S.M. and GROVER N.K. (1973): V.3.1  
Urethral coitus in a case of vaginal agenesis. Brit. J.  
Urol. 45, 451.
- TANNER J.C., VANDEPUT J. and OLLEY J.F. (1964): The mesh skin V.3.5.2  
graft. Plast. reconstr. Surg. 34, 287-292.
- TAYLOR B.W., LITIN E.M. and LITZOW TH.J. (1966): Psychiatric X.2.1  
considerations in cosmetic surgery. Mayo Clin. Proc. 41, X.2.3  
608-623.
- TERPSTRA J. (1967): Uitvoering en interpretatie van de glucose- VII.3.3  
tolerantieproef. Ned. T. Geneesk. 111, 875-878.
- TERRUHN V. (1981): Räumliche Darstellung der embryonalen Ent- I.2.1  
wicklung der weiblichen Geschlechtswege. Lezing: 1e  
Europäisches Symposium für Kinder- und Jugend-Gynäkologie.  
München.
- THIERSCH (1886): Ueber Hautverpflanzung. Verh. dtsh. Ges. V.3.5.2  
Chir. 15, 17-19.
- THOLEN M.H.G.A. (1950): Commentaar. Zie Specken J.L.H. (1950): IV.  
Aplasia vaginae. Ned. T. Verlosk. 50, 66-68. V.3.5.1
- THOMAS C.M.G., CORBEY R.S. and ROLLAND R. (1977): Assessment of VIII.2  
unconjugated oestradiol and progesterone serum levels IX.3  
throughout pregnancy in normal women and in women with  
hyperprolactinaemia, who conceived after bromocriptine  
treatment. Acta endocr. 86, 405-414.
- THOMPSON J.D., WHARTON L.R. Sr. and TE LINDE R.W. (1957): I.2.3  
Congenital absence of the vagina. An analysis of thirty-two III.1  
cases corrected by the McIndoe operation. Am. J. Obstet.  
Gynecol 74, 397-404.

- TJEENK WILLINK J.W. (1931): Aplasie van de vagina, geopereerd volgens Schubert. Ned. T. Verlosk. 34, 131-134. V.3.4.2
- TÖZÜM R. (1976): Homotransplantation of the amniotic membrane for the treatment of congenital absence of the vagina. Int. J. Gynaecol. Obstet. 14, 553-556. V.3.7 VIII.1
- TREPETSCHOV ST.P. und SPASOV SP.A. (1977): Klinische Besonderheiten bei einer Patientin mit Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom. Zbl. Gynäk. 99, 1517-1520. IV. V.3.1
- TURNER G. (1970): A second family with renal, vaginal, and middle ear anomalies. J. Pediat. 76, 641. III.3
- TURUNEN A. (1957): Über kongenitales Fehlen der Scheide. Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 46, 125-142. III.1 V.3.5.2
- TURUNEN A. (1967): Zum Mayer-Rokitansky-Küster'schen Syndrom. Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 56, 338-341. IV.
- TURUNEN A. and UNNÉRUS C.-E. (1967): Spinal changes in patients with congenital aplasia of the vagina. Acta obstet. gynec. Scand. 46, 99-106. III.2
- ULFELDER H. (1968): Agenesis of the vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 100, 745-751. V.3.5.2 VIII.1
- ULFELDER H. and ROBBOY S.J. (1976): The embryologic development in the human vagina. Am. J. Obstet. Gynecol. 126, 769-776. I.1, I.2.4 I.3
- VECCHIETTI G. (1974): Construction of a functional vagina: a new surgical approach to the Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. Clin. Exper. Obstet. Gynecol. 1, 3-8. V.3.1
- VECCHIETTI G. (1980): The Neovagina in the Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. In: Gynecology and Obstetrics. Proceedings of the IX World Congress of Gynecology and Obstetrics, Tokyo, October 25-31, 1979. Ed.: Sakamoto S., Tojo S. and Nakayama T. Amsterdam, Oxford, Princeton, Excerpta Medica. pp. 786-788. V.3.1
- VECCHIETTI G. (1980): Die Neovagina beim Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom. Gynäkologe. 13, 112-115. V.3.1
- VERBENKO A.A. and KIPARISOV L.N. (1968): The formation of an artificial vagina with the aid of the peritoneum of the minor pelvis and histostructure of its wall. Akuš. i. Ginek. 44, 39-42. VIII.1

|                                                                                                                                                                                                               |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| VERSCHOOF K.J.H. (1959): A rare congenital anomaly of the urogenital system. <i>Gynaecologia</i> (Basel) 147, 164-171.                                                                                        | III.1                   |
| VILAS E. (1932): Über die Entwicklung der menschlichen Scheide. <i>Z. Anat. Entwickl.-Gesch.</i> 98, 263-292.                                                                                                 | I.2.4                   |
| VINCENT R.W., RYAN R.F. and LONGENECKER C.G. (1961): Malformation of ear associated with urogenital anomalies. <i>Plast. reconstr. Surg.</i> 28, 214-220.                                                     | III.3                   |
| VISSER H.K.A. (1980): Ambiguous external genitalia: The incomplete male or female. In: <i>The Jonxis Lectures. Vol 4.</i> Ed.: Beks J.W.F. and Lammers W. Amsterdam, Excerpta Medica. pp. 232-254.            | II.3.3<br>II.3.4        |
| WABRECK A.J., MILLARD P.R., WILSON W.B. and PION R.J. (1971): Creation of a neovagina by the Frank nonoperative method. <i>Obstet. Gynecol.</i> 37, 408-413.                                                  | V.3.1                   |
| WALLACE W.L. (1911): Zie Kun M. (1975).                                                                                                                                                                       | V.3.4.3                 |
| WARREN K.W. (1952): Congenital and acquired absence of the vagina. <i>Surgical management. Surg. Clin. North. Am.</i> 32, 937-944.                                                                            | V.3.5.2                 |
| WATRING W.G., LAGASSE L.D., SMITH M.L., JOHNSON G.H., MOORE J.G. and BERMAN M.L. (1976): Vaginal reconstruction following extensive treatment for pelvic cancer. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 125, 809-815. | VI.2                    |
| WAWRYK R, WARONSKI W., KRUPA B. und BADURA R. (1978): Spätergebnisse nach operativer Bildung einer künstlichen Scheide aus dem Douglasperitoneum. <i>Zbl. Gynäk.</i> 100, 157-159.                            | V.3.6                   |
| WELLS L.J. (1959): Embryology and anatomy of the vagina. <i>Ann. N.Y. Acad. Sci.</i> 83, 80-88.                                                                                                               | I.1                     |
| WELLS W.F.A. (1935): A plastic operation for congenital absence of vagina. <i>Amer. J. Surg.</i> 29, 253-255.                                                                                                 | V.4                     |
| WEST J.T., KECHAM A.S. and SMITH R.R. (1964): Vaginal reconstruction following pelvic exenteration for cancer or postirradiation necrosis. <i>Surg. Gynec. Obstet.</i> 118, 788-794.                          | VI.2                    |
| WHARTON L.R. (1938): A simple method of constructing a vagina. <i>Ann. Surg.</i> 107, 842-854.                                                                                                                | V.1,V.3.3<br>V.4,VIII.1 |
| WHARTON L.R. (1940): Further experiences in construction of the vagina. <i>Ann. Surg.</i> 111, 1010-1020.                                                                                                     | V.3.3                   |
| WHARTON L.R. (1946): Difficulties and accidents encountered in construction of the vagina. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 51, 866-875.                                                                        | V.3.3<br>V.4            |

|                                                                                                                                                                                                                      |                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| WHARTON L.R. (1950): An improvement in the technique of constructing the vagina. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 60, 871-874.                                                                                         | V.3.5.2                      |
| WHITACRE F.E. and ALDEN R.H. (1951): Changes in squamous epithelium following the surgical treatment of absence of the vagina. <i>Ann. Surg.</i> 133, 814-818.                                                       | VIII.1                       |
| WHITACRE F.E. and WANG Y.Y. (1944): Biological changes in squamous epithelium transplanted to the pelvic connective tissue. <i>Surg. Gynec. Obstet.</i> 79, 192-194.                                                 | VIII.1                       |
| WHITELAW R.G. (1958): Ovarian activity following hysterectomy. <i>J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.</i> 65, 917-932.                                                                                                     | IX.1                         |
| WHITELY J.M., PARROTT M.H. and ROWLAND W. (1964): Split-thickness skin graft technique in the correction of congenital or acquired vaginal atresia. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 89, 377-385.                      | VI.2                         |
| WIDHOLM O. and VARTIAINEN E. (1974): The absorption of conjugated oestrogen and sodium oestrone sulphate from the vagina. <i>Ann. Chir. Gynaec. Fenn.</i> 63, 186-190.                                               | IX.2                         |
| WILFLINGSSEDER P. (1971): Construction of the vagina by means of an intestinal mucosa-muscularis graft. A new method in the treatment of aplasia or stricture of the vagina. <i>Chir. plastica (Berl.)</i> 1, 15-24. | V.3.4.1                      |
| WILFLINGSSEDER P. (1980): Reconstruction of the vagina. In: <i>The Jonxis Lectures. Vol.4. Ed.: Beks J.W.F. and Lammers W. Amsterdam, Excerpta Medica. pp. 327-343.</i>                                              | V.3.4.1<br>V.3.5.2<br>VIII.1 |
| WILLIAMS B. (1957): Formation of an artificial vagina by Frank's method. <i>J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.</i> 64, 241-242.                                                                                           | V.3.1                        |
| WILLIAMS E.A. (1964): Congenital absence of the vagina. A simple operation for its relief. <i>J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.</i> 71, 511-516.                                                                       | V.1<br>V.3.2                 |
| WILLIAMS E.A. (1970): Vulva-vaginaplasty. <i>Proc. roy. Soc. Med.</i> 63, 1046.                                                                                                                                      | V.3.2                        |
| WILLIAMS E.A. (1976): Uterovaginal agenesis. <i>Ann. roy. Coll. Surg. Engl.</i> 58, 266-277.                                                                                                                         | V.3.2                        |
| WILSON J.G. and WARKANY J. (1948): Malformations in the genito-urinary tract induced by maternal vitamin A deficiency in the rat. <i>Amer. J. Anat.</i> 83, 357-407.                                                 | I.4                          |
| WINTER J.S.D., KOHN G., MELLMAN W.J. and WAGNER S. (1968): A familial syndrome of renal, genital, and middle ear anomalies. <i>J. Pediat.</i> 72, 88-93.                                                             | III.3<br>IV.                 |

- WOOLF R.B. and ALLEN W.M. (1953): Concomitant malformations. III.1  
The frequent simultaneous occurrence of congenital malformations of the reproductive and urinary tracts. Obstet. and Gynec. 2, 236-265.
- WORASCHK H.-J. und SEIFERT B. (1974): Die psychosomatische Bedeutung der künstlichen Scheidenbildung beim Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. Zbl. Gynäk 96, 825-828. X.2,X.2.3  
X.2.4  
X.2.5
- YEN S.S.C., MARTIN P.L., BURNIER A.M., CZEKALA N.M., GREANEY M.O.jr. and CALLANTINE M.R. (1975): Circulating estradiol, estrone and gonadotropin levels following the administration of orally active 17 $\beta$ -estradiol in postmenopausal women. J. clin. Endocr. 40, 518-521. IX.2
- YENEN E. (1957): Chirurgische Behandlung bei Atresien und Aplasien der Vagina. Zbl. Gynäk. 79, 1641-1647. V.3.6
- ZANDER J. und BOTHMANN G. (1970): Eine verbesserte Prothese zur Nachbehandlung künstlicher Scheiden. Geburtsh. u. Frauenheilk. 30, 100-102. V.4
- ZANDER J. und HENNING H.D. (1961): Hormone und Intersexualität In: Die Intersexualität. Ed.: Overzier C. Stuttgart, Georg Thieme Verlag. pp. 122-180. II.3.3
- ZAROU G.S., ACKEN H.S. and BREVETTI R.C. (1961): Surgical management of congenital atresia of the cervix. Am. J. Obstet. Gynecol. 82, 923-928. V.2
- ZAROU G.S., EPOSITO J.M. and ZAROU D.M. (1973): Pregnancy following the surgical correction of congenital atresia of the cervix. Int. J. Gynaecol. Obstet. 11, 143-146. V.2



## CURRICULUM VITAE

- 1947 Geboren te Rotterdam, 21 juli.
- 1966 Eindexamen Gymnasium-B (Sint Oelbert Gymnasium, Oosterhout).
- 1972 Trainee-Fellow, Dept. Intern Medicine Bridgeport Hospital, Bridgeport, Connecticut, U.S.A. (Director of Medical Education N.P.R. Spinelli M.D.).
- 1973 Vakantie-assistent, afdeling Inwendige Geneeskunde, Leyenburg Ziekenhuis, Den Haag (Hoofd dr. P.S. Blom).
- 1974 Arts examen (Rijksuniversiteit Leiden)
- 1974-1975 Assistent afdeling Chirurgie, St. Laurens Ziekenhuis, Breda (Hoofd drs. A.B. Kunst).
- 1975-1979 Assistent in opleiding tot vrouwenarts, St. Radboudziekenhuis, Nijmegen (Hoofden prof. dr. J.L. Mastboom en prof. dr. T.K.A.B. Eskes).
- 1979-1980 Voortzetting opleiding, St. Laurentius Ziekenhuis, Roermond (Hoofd dr. J.H.A. de Leeuw).
- 1980-1981 Medewerker Oncologische Gynaecologie, St. Radboudziekenhuis, Nijmegen.
- 1982 Medewerker Gynaecologie, Obstetrie St. Radboudziekenhuis, Nijmegen.







S T E L L I N G E N

BEHOREND BIJ HET PROEFSCHRIFT

NEOVAGINA-PLASTIEK MET PERITONEUM-TRANSPOSITIE

W.N.P. WILLEMSSEN

## I

De anatomische en functionele resultaten van een neovagina-plastiek volgens Davydov worden door patiënte en medicus als goed ervaren.

## II

Het is aannemelijk, dat de epithelisatie van een neovagina, geconstrueerd volgens Davydov, behalve door migratie van vagina-epitheel vanuit de rudimentaire vagina, eveneens geschiedt vanuit nesten preëxistent epitheel.

## III

Mede gezien de speciale aandacht waarop patiënten met aplasia vaginae recht hebben, is behandeling in gespecialiseerde klinieken aan te bevelen.

## IV

The time to treat rupture of the uterus is before it occurs.

*A.B. Davis, 1927.*

## V

Zeker in vaginale reconstructieve chirurgie geldt de regel, dat hebben iets anders is dan houden.

## VI

Terecht wordt heden ten dage het verrichten van een neovagina-plastiek meer gezien vanuit de optiek van afwezigheid van contra-indicaties dan van de aanwezigheid van indicaties.

## VII

The balance of collagen synthesis and collagen lysis represents the well-being of the wound.

*T.K. Hunt and W. van Winkle jr., 1979.*

## VIII

Het gebruik van citaten in proefschriften wekt soms ten onrechte de indruk dat de promovendus ook buiten zijn vakgebied belezen is.

## IX

Female sexual function is highly complex and poorly understood.

*G.W. Morley et al., 1973.*

## X

Superieuriteitsgevoel van academisch werkende specialisten vergroot de kloof met perifeer werkende collegae.

## XI

Patiënten met aplasia vaginae en afwijkingen van oor of gehoor hebben vrijwel steeds congenitale renale afwijkingen.

## XII

Het is opvallend dat een uterus myomatosus, hoewel frequent voorkomend, slechts in 8 casus beschreven is bij het syndroom van Mayer-Rokitansky-Küster.

#### XIII

De motieven van academici, die hun medewerking verlenen aan de zogenaamde pulp-bladen, verdienen onze bijzondere aandacht.

#### XIV

De term maandverband zou kunnen doen veronderstellen dat alle vrouwen regelmatig ongesteld worden.

Nijmegen, 27 mei 1982.



